HIV/AIDS

„Kto ratuje jednego człowieka – ratuje cały świat”

Wydawnictwo Lekarskie PZWL

Dr hab. n. med. Anna Grzeszczuk

HIV/AIDS

Współautorzy

Prof. dr hab. n. med. SŁAWOMIR CHLABICZ
Dr n. med. MAGDALENA CHOROMAŃSKA
Prof. dr hab. n. med. MAGDALENA MARCZYŃSKA


PZWL



Wydawca: *Anna Plewa*
Redaktor prowadzący: *Barbara Nowak-Pacholczak*
Redaktor merytoryczny: *Magdalena Pluta*
Producent: *Magdalena Preder*

Projekt okładki i stron tytułowych: *Lidia Michalak-Mirońska*
Ilustracja na okładce: Agencja fotograficzna Fotolia

Wydanie I – 1 dodruk
Warszawa 2014

ISBN 978-83-200-4799-8

Wydawnictwo Lekarskie PZWL
02-460 Warszawa, ul. Gottlieba Daimlera 2
tel. 22 695-43-21; infolinia: 801-142-080
www.pzwl.pl

Księgarnia wysyłkowa:
tel. 22 695-44-80
e-mail: wysylkowa@pzwl.pl

Skład i łamanie: Małgorzata Chmielewska
Druk i oprawa: OSDW Azymut Sp. z o.o., ul. Senatorska 31, 93-192 Łódź

Autorzy

Dr hab. n. med. Anna Grzeszczuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Współautorzy

Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz

Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego,
Wydział Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Dr n. med. Magdalena Choromańska

Zakład Stomatologii Zachowawczej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Marczyńska

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Słowo wstępne

Choroba wywołana przez ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) dotyczy kilkudziesięciu milionów ludzi na świecie. W Polsce – ponad 17 tys. osób. Choroba HIV (ang. *HIV disease*) z zespołu nieuchronnie prowadzącego do śmierci w ciągu kilku–kilkunastu miesięcy stała się jedną z wielu chorób o wieloletnim przebiegu. **Obecnie możliwe jest kontrolowanie tej infekcji, określane jako „funkcjonalne wyleczenie". Terapia antyretrowirusowa (ang. *antiretroviral therapy*, ART), dostępna w naszym kraju bez ograniczeń, umożliwia osobom żyjącym z HIV twórcze i produktywne życie w społeczeństwie i rodzinie.** Stale rosnąca skumulowana liczba osób zakażonych, zarówno w wyniku nowych infekcji, jak i wydłużenia życia osób zakażonych przed laty, powoduje iż problemy zdrowotne, z którymi się one borykają, są domeną wszystkich specjalności medycznych, od neonatologii do geriatrii. Jest to sytuacja relatywnie nowa, z którą środowisko medyczne musi się oswoić i zapoznać. Przygotowany przeze mnie informator ma służyć „upraktycznieniu" dostępnej aktualnie wiedzy na temat choroby retrowirusowej.

Od początku pandemii HIV w 1981 roku poczyniono olbrzymie postępy w badaniach nad zakażeniem. Odkryto czynnik etiologiczny infekcji oraz jego filogenetyczne pochodzenie i pokrewieństwo. Prowadzone są intensywne badania nad patogenezą zakażenia i choroby. Dostępne są skuteczne i bezpieczne leki, hamujące namnażanie się wirusa, a w konsekwencji – postęp choroby. Trwają badania kliniczne nad najskuteczniejszymi formami zapobiegania transmisji HIV. Nadal niedostępna jest szczepionka chroniąca przed zakażeniem.

W kontekście tego niebywałego postępu zatrważający jest brak wiedzy o HIV/AIDS wśród lekarzy specjalności innych niż choroby zakaźne. Przegrywamy wyścig z HIV. Nadal ryzykowne zachowania seksualne prowadzą do nowych zakażeń: co 6 sekund zakaża się kolejna osoba, a co 11 – rozpoczynana jest terapia antyretrowirusowa, najskuteczniejszy sposób obniżenia zakaźności osoby żyjącej z HIV.

Wiedza o HIV to nie wiedza tajemna. Zapraszam na krótki przegląd praktycznych zagadnień HIV/AIDS adresowany do lekarzy różnych specjalności.

Dr hab. n. med. Anna Grzeszczuk

Spis treści

1. HIV/AIDS – pierwsze spotkanie – *Anna Grzeszczuk* **13**

Wprowadzenie 13
Historia pandemii na świecie – kalendarium 15
HIV/AIDS w Europie 16
HIV/AIDS w Polsce, zarys 17
Wstęp 17
Niezdiagnozowane zakażenia 20
Późne rozpoznanie HIV 21
Efektywność kosztowa testowania HIV 22
Europejskie Zalecenia Testowania HIV 22
Zalecenia testowania HIV Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 26

2. Historia naturalna zakażenia HIV – *Anna Grzeszczuk* **30**

Wprowadzenie 30
Okresy kliniczne według CDC 32
Okres kliniczny A 32
Okres kliniczny B 35
Okres kliniczny C 35
Diagnostyka laboratoryjna zakażenia HIV 37
Antygen p24 40
Badania laboratoryjne w monitorowaniu HIV/AIDS 41
Wiremia HIV 41
Liczba komórek CD4 42
W jaki sposób proponować badanie? 43

3. Sytuacje kliniczne wskazujące na konieczność badania w kierunku HIV w innych specjalnościach medycznych niż choroby zakaźne – *Anna Grzeszczuk* **44**

Choroby układu oddechowego 44
Choroby związane z HIV 44
Pneumocystozowe zapalenie płuc (PCP, PJP) 45
Klasyczne zakażenia płuc 45
Aspergiloza 46
Gruźlica 47
Dermatologia i wenerologia 49

HIV oczami dentysty – *Magdalena Choromańska* 53
Kandydoza jamy ustnej 54
Leukoplakia włochata 60
Mięsak Kaposiego 60
Chłoniak nieziarniczy, nie typu choroby Hodgkina 61
Zmiany w przyzębiu 61
Gastroenterologia i hepatologia 64
Zespół wyniszczenia 64
Biegunki 64
Choroby przełyku 65
Wirusowe zapalenia wątroby typu A, B i C 66
Ginekologia i położnictwo 68
Choroby związane z HIV 68
Inne choroby 68
Hematologia 69
Niedokrwistość 69
Trombocytopenia 69
Neutropenia i limfopenia 69
Inne problemy internistyczne 70
Choroby układu sercowo-naczyniowego 70
Starzenie się a HIV 70
Choroby nerek 70
Zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne 71
Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej 71
Izba przyjęć/Szpitalny Oddział Ratunkowy 72
Neurologia i psychiatria 73
Neuropatie obwodowe 74
Kiła ośrodkowego układu nerwowego 75
Okulistyka 79
Onkologia 80
Pediatria – *Magdalena Marczyńska* 82
Diagnostyka 82
Leczenie 84
Medycyna rodzinna – *Sławomir Chlabicz* 86
Profilaktyka zakażeń przenoszonych drogą płciową i zakażeń krwiopochodnych 87
Propagowanie badań wykrywających zakażenie HIV u osób bezobjawowych z czynnikami ryzyka 87
Kierowanie na badania w kierunku zakażenia HIV osób, u których występują tzw. objawy sugerujące możliwość zakażenia HIV 88

4. Czy można wyleczyć HIV? Historia „berlińskich pacjentów” i „Mississippi baby” – *Anna Grzeszczuk* **91**

5. Prawo a HIV – *Anna Grzeszczuk* **93**

Badania na HIV u kobiet w ciąży 93
Prawa pacjenta 93
Informowanie o swoim zakażeniu osób trzecich 94
Świadome zakażenie 94

Strony internetowe – *Anna Grzeszczuk* **95**

Szpitale i kliniki, w których prowadzone jest leczenie osób żyjących z HIV – *Anna Grzeszczuk* **97**

Piśmiennictwo **101**

1 HIV/AIDS – pierwsze spotkanie

Anna Grzeszczuk

Wprowadzenie

Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV) ma wiele twarzy. Ta, z którą mam najczęściej do czynienia jest przerażona, zrozpaczona i zagubiona. Wiadomość o zakażeniu oznacza dla wielu moich pacjentów koniec ich marzeń i planów życiowych. Tymczasem jest to początek drogi, naszej wspólnej drogi – pacjenta z przewlekłą chorobą infekcyjną i lekarza-zakaźnika. Dzisiaj lekarz jest w komfortowej sytuacji. Może zaoferować bezpieczną i skuteczną terapię. Mówimy: **funkcjonalne wyleczenie**, co oznacza, że osoba żyjąca z HIV ma rodzinę, zdrowe dzieci, pracuje zawodowo, ma możliwość pełnego, twórczego życia, pod warunkiem iż regularnie przyjmuje tabletki. Takie może być oblicze choroby retrowirusowej w Polsce. A jakie jest? Nie zawsze sytuacja wygląda tak różowo, szczególnie poza enklawą przychodni wyspecjalizowanych w nabytych niedoborach immunologicznych. A to odmowa leczenia bolącego zęba, a to zniknięcie wskazań do planowej operacji lub natychmiastowy wypis po wyjawieniu faktu zakażenia HIV. Do tego brak pracy czy wsparcia partnera życiowego to codzienne problemy życiowe osób żyjących z HIV.

Odczarujmy HIV/AIDS! To nie jest wiedza tajemna!

Celem poniższego informatora jest zwiększenie świadomości o problemach HIV wśród lekarzy specjalności innych niż choroby zakaźne, poprzez:

- omówienie chorób i zaburzeń najczęściej towarzyszących HIV/AIDS w zakresie różnych specjalności medycznych;
- przedstawienie znaczenia ,,skutecznej terapii antyretrowirusowej";
- prezentację praktycznych wskazówek i porad, w jaki sposób i kiedy oferować test w kierunku HIV;
- wskazanie miejsca skierowania pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem HIV/AIDS.

Celem nadrzędnym jest wykrywanie zakażeń HIV w jak najwcześniejszym okresie, skuteczne leczenie chorych i zapobieganie nowym infekcjom. Wcześniejsze rozpoznanie przyczynia się do redukcji transmisji zakażeń zarówno poprzez zmniejszenie zakaźności dzięki skutecznej terapii antyretrowirusowej (ang. *antiretroviral therapy*, ART), jak i możliwości modyfikacji ryzykownych zachowań. Wielu pacjentów z późnym rozpoznaniem HIV (liczba limfocytów T CD4 < 350 komórek/μl) zasięgało porad lekarskich na długo przed wykonaniem testu HIV. Niespecyficzne objawy oraz niski stopień podejrzenia zakażenia HIV prowadzą do niezlecania badań i niewykorzystania możliwości wczesnego rozpoznania.

Opracowanie książki zbiega się w czasie z:

- **kampanią Krajowego Centrum ds. AIDS: „ZNAM zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS i testuję HIV” oraz**
- **wprowadzaniem w życie zaleceń testowania HIV w określonych chorobach, opracowanych przez HIV in Europe Initiative, m.in. na podstawie wyników badania HIDES I (ang. *HIV Indicator Diseases Across Europe Study*) [77].**

> Trudności w rozpoznaniu HIV/AIDS potęguje historyczne postrzeganie badania HIV jako odrębnego, obwarowanego złożoną procedurą, trudnego i z tego względu niebranego pod uwagę w diagnostyce różnicowej.

Lekarze odczuwają raczej opór i wątpliwości wobec postawienia tego wciąż stygmatyzującego rozpoznania. Nadal uważają, iż obowiązują szczególne wymagania dyskrecji i/lub wyjątkowe umiejętności przy rozmowie z pacjentem. Zarazem jednak informację o zakażeniu wpisuje się na stronie tytułowej dokumentacji medycznej pacjenta czerwonym flamastrem (ryc. 1.1)! Ponadto bardzo niepokojące jest zjawisko administracyjnych zakazów wykonywana badań HIV wydawanych w placówkach ochrony zdrowia, uzasadnianych koniecznością źle rozumianego oszczędzania.

Ryc. 1.1. Karta ciąży pacjentki z zaznaczonymi na czerwono wpisami HIV i HCV.

Historia pandemii na świecie – kalendarium

ok. 1920 – przekroczenie bariery międzygatunkowej; przodkowie wirusów HIV1, zakażający głównie szympansy, oraz HIV2, których rezerwuar stanowiła głównie mangaba szara, zakażają myśliwych w Afryce

1956 – pierwsza zidentyfikowana próbka krwi zakażona HIV

1960 – wirus HIV dostaje się na Haiti

1970 – wirus HIV dostaje się do USA

1981 – pierwsze opisane nietypowe epidemiczne zachorowania na mięsaka Kaposiego, *Pneumocystis jiroveci pneumonia* (dawniej: *P. carinii*) wśród młodych mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (ang. *men who have sex with men*, MSM)

1983 – izolacja HIV w Instytucie Pasteura w Paryżu

1985 – pierwsze testy diagnostyczne; pierwsze 11 zakażeń HIV rozpoznanych w Polsce [64]

1986 – pierwszy lek – azydotymidyna (AZT, retrowir), nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy, hamujący replikację HIV; szybko obserwowano oporność wirusa; pierwszy przypadek AIDS w Polsce [78]

1996 – wprowadzenie zestawów leków antyretrowirusowych, określonych jako wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (ang. *highly active antiretroviral therapy*, HAART, ART).

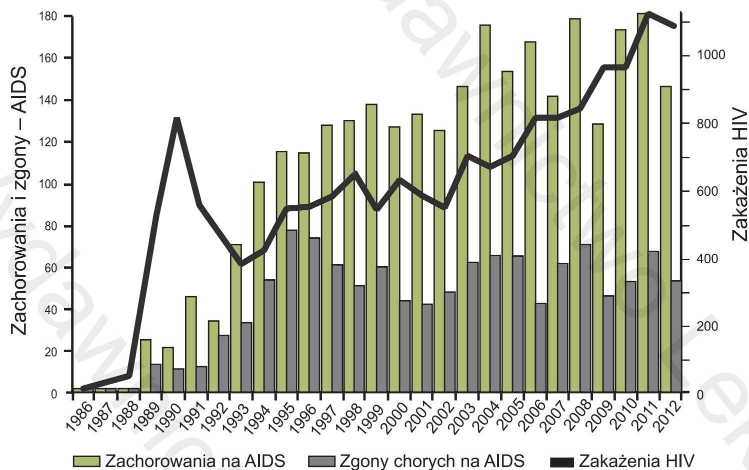
■ HIV/AIDS w Europie

HIV/AIDS pozostaje jednym z głównych problemów zdrowia publicznego w Europie w ostatnich latach. W 2012 roku zakażenie HIV rozpoznano u 131 202 osób w 52 z 53 krajów Europejskiego Regionu WHO. Spośród tych infekcji 55 494 zostały oficjalnie zgłoszone do Biura Regionalnego dla Europy ECDC/WHO (European Centre for Disease Prevention and Control – Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób//World Health Organisation – Światowa Organizacja Zdrowia) z 51 krajów; 29 381 było z UE i Europejskiej Strefy Ekonomicznej (European Union/European Economic Area, EU/EEA), a 75 708 infekcji było zarejestrowanych w Federalnej Agencji Statystycznej Federacji Rosyjskiej [19]. Powyższe dane sugerują średnią częstość zachorowań 7,8 na 100 tys. ludności w Europejskim Regionie WHO i 5,8 na 100 tys. w EU/EEA. Największa częstość zachorowań obserwowana jest na wschodzie Regionu. Dominujące drogi zakażenia są różne i zależne od lokalizacji geograficznej, co ilustruje zmienny charakter epidemii HIV w Europie. Droga kontaktów seksualnych dominuje w Europejskim Regionie WHO, podczas gdy seks między mężczyznami jest najczęstszym sposobem transmisji w EU/EEA, natomiast zakażenie przez dożylne stosowanie narkotyków pozostaje bardzo istotne w części wschodniej Regionu [19].

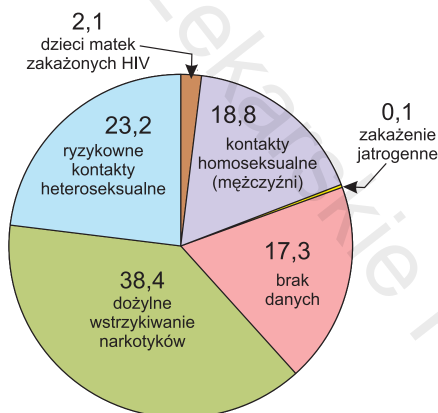
HIV/AIDS w Polsce, zarys

■ Wstęp

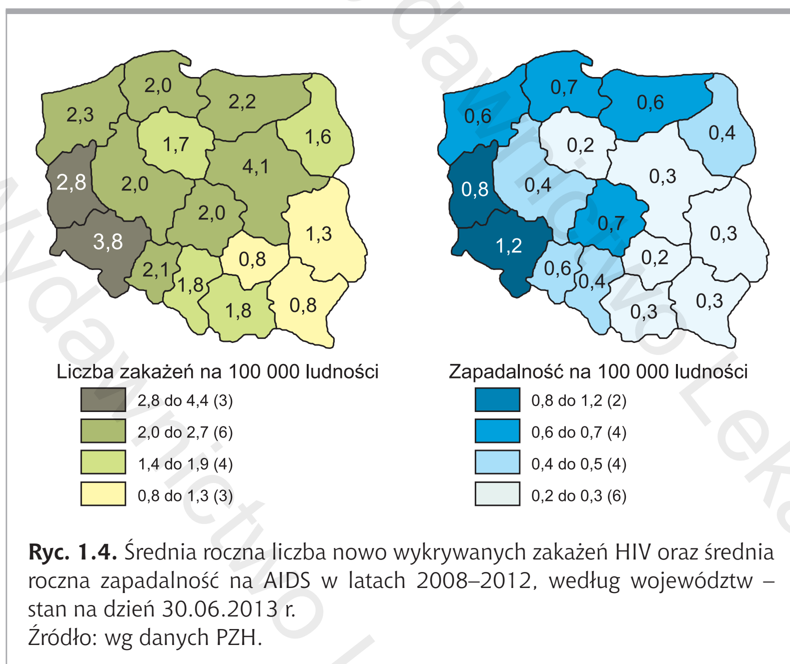
Choroba retrowirusowa wywołana przez ludzki wirus niedoboru odporności jest istotnym problemem medycznym i społecznym w Polsce. Od wprowadzenia badań w 1985 roku do 31 grudnia 2013 roku rozpoznano 17 565 zakażeń HIV [67]. Wśród zachorowań zgłaszanych w ostatnich latach dominują zakażenia nabyte w drodze kontaktów seksualnych, a wśród nich najwięcej jest zakażeń nabytych podczas kontaktów seksualnych między mężczyznami (MSM; ryc. 1.2 i 1.3) [21, 23, 47, 54, 65, 66, 68, 83]. **W ostatniej dekadzie częstość wykrywania nowych zakażeń wśród MSM przeliczana na milion mężczyzn wzrosła z 2,5 w 2000 roku do 33,8 w 2011 roku. Szczególnie dramatyczny wzrost obserwowano w województwie mazowieckim, gdzie częstość ta wzrosła z 2,2 do 88,8** [68]. Liczba nowych zakażeń HIV wykrywanych każdego roku stale rośnie, mimo podejmowanych akcji prewencyjnych [54, 65]. Obserwację tę potwierdza również zwiększająca się z roku na rok liczba nowych zakażeń wykrywanych wśród pierwszorazowych dawców krwi [29] (ryc. 1.4). Epidemia HIV szerzy się we wszystkich grupach wiekowych, niemniej dominuje u ludzi młodych w wieku 20–39 lat [54]. Należy jednak podkreślić, że osoby żyjące z HIV starzeją się oraz że dłuższa aktywność seksualna sprzyja zakażeniom w wieku powyżej 50 lat. Najstarszy pacjent, u którego stwierdzono serokonwersję, czyli pojawienie się przeciwciał anty-HIV wobec uprzednio ujemnych wyników, miał 81 lat (informacja ustna, Warszawa)! Epidemiologiczno-filogenetyczne badania molekularne, prowadzone w południowej Polsce, dotyczące zakażeń z lat 2008–2010, wykazały, że nadal dominuje subtyp B wirusa HIV (93%) [75]. Na ich podstawie wydaje się również, że zakażenia nabyte wśród MSM i na skutek dożylnego przyjmowania narkotyków (ang. *intravenous drug use*, IVDU) tworzą dwie odrębne sieci transmisji, natomiast zakażenia nabyte w drodze heteroseksualnej łączą się z obiema tymi grupami [75].



Ryc. 1.2. Zakażenia HIV, zachorowania i zgony na AIDS w Polsce w latach 1993–2013.
Źródło: Według danych PZH.



Ryc. 1.3. Zakażenia HIV ze zróżnicowaniem dróg zakażenia w Polsce w latach 1993–2013.
Źródło: wg danych PZH.



Ryc. 1.4. Średnia roczna liczba nowo wykrywanych zakażeń HIV oraz średnia roczna zapadalność na AIDS w latach 2008–2012, według województw – stan na dzień 30.06.2013 r.
Źródło: wg danych PZH.

Zespół nabytego niedoboru odporności, AIDS, czyli zaawansowane stadium choroby, rozpoznawane u osób zakażonych HIV w chwili zdiagnozowania choroby wskaźnikowej (zob. listę na s. 36) rozpoznano u 3062 osób, a 1246 osób zmarło [67]. W ramach krajowego programu leczenia antyretrowirusowego (ang. *anti retroviral*, ARV) jest obecnie leczonych 7110 osób, w tym 350 osób równocześnie z terapią metadonową, 67 ciężarnych oraz 113 dzieci poniżej 18. roku życia według danych Krajowego Centrum HIV z dnia 31 grudnia 2013 roku (dane KC ds. AIDS). W 2013 roku zmarło 107 pacjentów spośród leczonych ARV. Leczenie jest prowadzone i finansowane w ramach programu zdrowotnego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z HIV w Polsce na lata 2012–2016".

Niezdiagnozowane zakażenia

Niewiele jest polskich badań pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby nierozpoznanych zakażeń HIV w naszym kraju. W przeprowadzonym w latach 2004–2005 badaniu przekrojowym 491 osób stosujących narkotyki dożylnie wykazano, że młode niewykształcone kobiety są szczególnie narażone na zakażenie HIV [13]. Na niskie wykształcenie oraz zamieszkiwanie w małych miejscowościach, jako jeden z elementów charakteryzujących osoby nabywające zakażenie w drodze dożylnej w latach 2000–2005, zwrócono uwagę również w innych badaniach [61]. Prewalencja zakażenia HIV w tej grupie wynosiła 16,4% wśród kobiet i 9,6% wśród mężczyzn poniżej 30. roku życia [13]. Dane pochodzące z innych krajów Europy wskazują na jedno z trzech zakażeń HIV jako nierozpoznanym [31].

Badania w kierunku zakażenia HIV można w Polsce wykonać w ramach dwu odrębnych systemów testowania:

- **opieki zdrowotnej finansowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia, ze wskazań medycznych i na podstawie skierowania od lekarza;**
- **dobrowolnego zgłaszania osoby zainteresowanej (ang. *voluntary testing*), w sieci Punktów Konsultacyjno-Diagnostycznych (PKD), współorganizowanych przez organizacje pozarządowe i finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia oraz jego agendę – Krajowe Centrum do spraw AIDS.**

Liczba rozpoznanych przypadków HIV jest pochodną liczby przeprowadzonych testów diagnostycznych, których w Polsce wykonuje się bardzo mało [54]. Z przeszło 1,5 mln testów wykonanych w 2012 roku ponad 77% stanowią badania krwiodawców, wyselekcjonowanej wszakże grupy zdrowych ludzi oddających krew [54]. Z doświadczenia Punktów Konsultacyjno-Diagnostycznych wiemy, że średnio jeden test dodatni przypada na 100 wykonanych badań [83]. W 2011 roku w PKD, czyli na zasadzie dobrowolnego zgłaszania się do odbycia testu, wykryto aż 38,7% (369 na 953) wszystkich zakażeń HIV [83]. Ten fakt dobitnie ilustruje bardzo małe zaangażowanie całego systemu opieki medycznej w diagnostykę HIV. O liczbie zakażonych HIV możemy też wnioskować z liczby zakażeń wykrytych podczas pierwszorazowych honorowych donacji krwi [29]. Te ostatnie dane wskazują na stale rosnącą liczbę zakażeń HIV w Polsce w ostatnich latach [29].

Późne rozpoznanie HIV

Przez **późne rozpoznanie HIV, późne zgłoszenie do opieki medycznej** (ang. *late diagnosis*, *late presentation*) rozumiemy wykrycie zakażenia HIV, gdy liczba limfocytów T CD4 jest niższa niż 350 komórek/μl, czyli poniżej zalecanego aktualnie progu rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej, lub gdy występują już objawy zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) [3, 18, 59]. Problem późnego rozpoznania dotyczy niemal 50% polskich pacjentów żyjących z HIV [4]. Podobna sytuacja obserwowana jest w innych krajach Unii Europejskiej [45, 46, 51, 74, 84].

Zespół nabytego niedoboru odporności występuje w przebiegu zakażenia HIV w chwili pojawienia się jednej z chorób z listy chorób wskaźnikowych według CDC (Center for Disease Control and Prevention – Centrum Zwalczania Chorób i Zapobiegania Im) [1, 60]. Ta europejska definicja jest w USA rozszerzona o pacjentów żyjących z HIV, u których liczba limfocytów T CD4 jest niższa od 200 komórek/μl lub 14% [60].

Gdy liczba CD4 jest równa lub wynosi mniej niż 200 komórek/μl w chwili diagnozy, mówimy o **zaawansowanej chorobie retrowirusowej** [3].

Wobec dostępności i skuteczności ART chorobowość i śmiertelność związana z HIV coraz bardziej koncentruje się wśród osób z późnym rozpoznaniem [16, 32, 80, 81]. Wczesne rozpoznanie choroby retrowirusowej, warunkujące prawidłowe leczenie jest bardzo istotne, ponieważ:

- pozwala na zahamowanie replikacji wirusa HIV przed zniszczeniem układu odpornościowego;
- zapobiega rozwojowi chorób infekcyjnych i nowotworowych zarówno związanych, jak i niezwiązanych z AIDS;
- redukuje ryzyko transmisji HIV (seksualnej, wertykalnej, IVDU).

Ponadto wykazano ponad wszelką wątpliwość, że jest to **postępowanie kosztowo-efektywne** [35], co oznacza, że **niewykonywanie testów HIV w określonych stanach chorobowych ze względu na ich koszty jest fałszywie pojętą oszczędnością.**

Wczesne rozpoznanie HIV

- poprawia długo- i krótkoterminowe rokowanie pod warunkiem systematycznego leczenia;
- zmniejsza śmiertelność i zapadalność na choroby związane z HIV;
- redukuje ryzyko transmisji HIV.

Efektywność kosztowa testowania HIV

Ustalono, że testowanie HIV jest kosztowo-efektywne pod warunkiem prewalencji zakażenia wynoszącej co najmniej 0,1% [77]. Z tego powodu powszechne testowanie wszystkich osób mających kontakt z opieką medyczną w Polsce, podobnie jak w innych krajach UE, jest nieuzasadnione. W związku z tym podjęto międzynarodowe, wieloośrodkowe badania epidemiologiczne w celu określenia, w jakich stanach chorobowych lub chorobach testowanie HIV spełnia kryteria efektywności kosztowej [77].

Na zagadnienie testowania HIV w przypadku chorób innych niż zakaźne zwrócili uwagę eksperci Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (PTN AIDS) już w 2009 roku. Została przygotowana lista chorób, w przypadku których należałoby badać HIV na podstawie opinii ekspertów [59]. Badanie pacjentów z chorobami wskazującymi na HIV w Europie (ang. *HIV Indicator Diseases Across Europe Study*, HIDES) przyczyniło się do opracowania Europejskich Zaleceń Testowania HIV [31].

Europejskie Zalecenia Testowania HIV

Opór wobec oferowania testu HIV jest schedą z wczesnego okresu pandemii HIV/AIDS, kiedy rozpoznanie zakażenia wywoływało jedynie ostracyzm wobec osoby chorej i brak było możliwości leczenia. Obecnie, mimo powszechnej dostępności skutecznej i bezpiecznej, w pełni refundowanej przez Ministerstwo Zdrowia terapii, zakażenie HIV pozostaje nadal bardzo stygmatyzujące i związane z silnymi, negatywnymi emocjami. Może to być jeden z elementów zniechęcających z jednej strony pacjentów do poszukiwania możliwości badania, z drugiej zaś – lekarzy do ich oferowania.

- Badanie HIV jest jednym z elementów kompleksowej diagnostyki różnicowej i **obowiązkiem** opieki medycznej.
- W miejscach, gdzie testowanie HIV jest rutynowe, wzrasta liczba wykonanych badań.
- „Wyjątkowe” podejście do testów HIV to jedna z barier wykonywania badań przez lekarzy.
- „Normalne” wykonywanie badań HIV wpływa na zmniejszenie stygmatyzacji.
- Zaniechanie wykonywania badań HIV prowadzi do możliwych do uniknięcia ciężkich chorób i zgonów.

Choroby wskazujące na HIV mogą zostać podzielone na trzy grupy:

1. **Choroby wskaźnikowe AIDS według listy CDC [1, 26, 72].**
2. **Choroby, w których częstość niewykrytych zakażeń HIV przekracza 0,1%.**
3. **Choroby, w których niewykrycie zakażenia HIV istotnie pogarsza rokowanie pacjenta z powodu nieoptymalnego leczenia.**

Zaleca się testowanie każdej osoby, która:

- zgłasza się z objawami choroby potencjalnie definiującej AIDS (zob. listę CDC, s. 36);
- prezentuje objawy lub chorobę, w której częstość niewykrytych zakażeń HIV w dotychczasowych badaniach (HIDES I) wynosi ponad 0,1%;
- prezentuje objawy lub chorobę, w której według opinii ekspertów częstość niewykrytych zakażeń HIV wynosi ponad 0,1%;
- zgłasza się z chorobą, w której niewykrycie zakażenia HIV może doprowadzić do indywidualnie niekorzystnych objawów niepożądanych i/lub suboptymalnego leczenia, nieuwzględniającego skutków ewentualnej immunosupresji wywołanej przez HIV oraz leczenie choroby zasadniczej.

1. Choroby definiujące AIDS wśród pacjentów żyjących z HIV

Nowotwory:

- Rak szyjki macicy
- Chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL)
- Mięsak Kaposiego

Choroby bakteryjne:

- *Mycobacterium tuberculosis* – zakażenie płuc lub pozapłucne
- *Mycobacterium avium complex* (MAC) lub *Mycobacterium kansasii* – zakażenie pozapłucne lub rozsiane
- *Mycobacterium* inne lub niezidentyfikowane gatunki – zakażenie pozapłucne lub rozsiane
- Zapalenie płuc nawracające (dwa epizody lub więcej w ciągu 12 miesięcy)
- Posocznica o etiologii *Salmonella* spp. nawracająca

Choroby wirusowe:

- *Cytomegalovirus retinitis*
- Choroba wywołana przez cytomegalowirus poza wątrobą, śledzioną i węzłami chłonnymi
- Owrzodzenie pojedyncze lub mnogie utrzymujące się ponad miesiąc/zapalenie oskrzeli/zapalenie płuc wywołane przez *Herpes simplex*
- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Inwazje pasożytnicze:

- Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego
- Biegunka wywołana przez *Cryptosporidium* spp., powyżej miesiąca
- Izosporiaza, powyżej miesiąca
- Atypowa, rozsiana lejszmanioza
- Reaktywacja trypanosomiazy amerykańskiej (*meningoencephalitis* lub *myocarditis*)

Zakażenia grzybicze:

- *Pneumocystis carinii pneumonia* (obecnie: *Pneumocystis jiroveci*)
- Kandydoza przełyku
- Kandydoza oskrzeli/tchawicy/płuc
- Kryptokokoza, pozapłucna
- Histoplazmoza, rozsiana lub pozapłucna
- Kokcydioidomikoza, rozsiana lub pozapłucna
- Penicylioza, rozsiana

2a. Stany, w których częstość nierozpoznanego zakażenia HIV przekracza 0,1%:

- Choroby przenoszone drogą płciową
- Chłoniaki
- Rak/dysplazja odbytu

- Półpasiec
- Wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C (ostre i przewlekłe)
- Choroby mononukleozopodobne
- Leukopenia/trombocytopenia o niewyjaśnionej przyczynie trwająca ponad 4 tygodnie
- Łojotokowe zapalenie skóry/wysypka
- Inwazyjna choroba pneumokokowa
- Gorączka o niewyjaśnionej przyczynie
- Kandydemia
- Lejszmanioza trzewna
- Ciąża (ochrona nienarodzonego dziecka)

2b. Inne stany, w których prawdopodobieństwo prewalencji niewykrytych zakażeń HIV wynosi ponad 0,1% i jest wysokie:

- Rak pierwotny płuc
- Limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- Leukoplakia włochata
- Zespół Guillaina–Barré
- *Mononeuritis*
- Demencja podkorowa (ang. *subcortical dementia*)
- Choroba o przebiegu podobnym do stwardnienia rozsianego
- Neuropatia obwodowa
- Utrata masy ciała o niewyjaśnionej przyczynie
- Kandydoza jamy ustnej o niewyjaśnionej przyczynie
- Przewlekła biegunka o niewyjaśnionej przyczynie
- Przewlekłe uszkodzenie nerek o niewyjaśnionej przyczynie
- Wirusowe zapalenie wątroby typu A
- Pozaszpitalne zapalenie płuc (ang. *community acquired pneumonia*)
- Kandydoza

3. Stany, w których niewykryte zakażenie HIV powoduje niekorzystne skutki w przebiegu indywidualnej terapii:

Stany wymagające agresywnej terapii immunosupresyjnej:

- Rak
- Transplantacja
- Choroby autoimmunizacyjne leczone immunosupresyjnie
- Pierwotne zmiany ogniskowe zlokalizowane w mózgu
- Idiopatyczna plamica małopłytkowa

Zalecenia testowania HIV Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS [86]

Test na HIV należy rozważyć w przypadku każdej choroby przebiegającej nietypowo, niepoddającej się leczeniu lub nawracającej, a także:

Stomatologia

- nawracająca drożdżyca jamy ustnej i przełyku
- zmiany dysplastyczne błony śluzowej jamy ustnej
- zakażenie HPV
- nawracające, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
- zakażenia przenoszone drogą płciową
- chłoniak Burkitta
- mięsak Kaposiego
- leukoplakia włochata

Ginekologia

- ciąża – kobieta i jej partner – w razie braku badania test należy zaoferować po porodzie, a jeśli kobieta nie wyrazi zgody, należy zaproponować badanie noworodka
- nawracająca drożdżyca pochwy
- zakażenia przenoszone drogą płciową
- inwazyjny i nieinwazyjny rak szyjki macicy
- dysplazja szyjki macicy > 2 stopnia
- zakażenie HPV

Nefrologia/urologia

- nefropatie kłębuszkowe
- choroby przenoszone drogą płciową
- brodawczak pęcherza moczowego
- nasieniak (seminoma)

Neurologia

- pojedyncze ropnie mózgu
- toksoplazmoza mózgu
- encefalopatia o niejasnej etiologii
- PML
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

- postępujące otępienie
- polineuropatia
- chłoniak pierwotny mózgu
- zespół Guillain-Barré
- poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Okulistyka

- zapalenie błony naczyniowej i siatkówki (CMV, HSV, toksoplazmoza, inne)
- retinopatie niejasnego pochodzenia
- półpasiec nawracający

Onkologia/hematologia

- chłoniaki nieziarnicze
- rak/dysplazja nabłonkowa odbytu/szyjki macicy
- rak płuc
- nasieniak (seminoma)
- ziarnica złośliwa
- choroba Castelmana
- limfopatie niejasnego pochodzenia
- małopłytkowość, neutropenia, limfopenia

Choroby zakaźne

- półpasiec zajmujący > 2 dermatomy/nawracający
- gorączka o niejasnej etiologii
- zaburzenia hematologiczne
- drożdżyca układu oddechowego, pokarmowego
- zespół mononukleozopodobny[1]
- przewlekła biegunka
- nawracające zapalenie płuc
- toksoplazmoza OUN
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

---

[1] Zespół mononukleozopodobny (rzekomogrypowy) może występować w początkach zakażenia HIV, przed pojawieniem się przeciwciał anty-HIV – ujemny wynik w czasie trwania tych zespołów nie wyklucza zakażenia HIV; badanie trzeba powtórzyć.

- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- gruźlica, inne mykobakteriozy
- wirusowe zapalenia wątroby: HCV, HBV, HAV
- inne choroby z listy chorób wskaźnikowych AIDS

Laryngologia

- zapalenie ślinianek o niejasnej etiologii
- nowotwory okolicy głowy i szyi
- grzybica jamy ustnej, przełyku lub krtani
- limfadenopatia niejasnego pochodzenia

Pulmonologia

- mykobakteriozy płucne lub rozsiane
- nawracające bakteryjne zapalenia płuc
- śródmiąższowe zapalenie płuc
- zapalenia płuc o niejasnej etiologii
- drożdżyca tchawicy i/lub oskrzeli
- aspergiloza

Pediatria/neonatologia

- wszystkie noworodki urodzone przez kobiety, które nie poddały się badaniu przed ciążą lub podczas jej trwania
- zapalenie ślinianek niejasnego pochodzenia
- ciężkie zakażenia bakteryjne
- nawracająca kandydoza jamy ustnej
- zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *P. carinii)*
- gruźlica
- zakażenie cytomegalowirusowe
- śródmiąższowe zapalenie płuc
- nawracające bakteryjne zapalenie płuc
- encefalopatia niejasnego pochodzenia
- upośledzenie rozwoju psycho-ruchowego
- limfadenopatie niejasnego pochodzenia
- małopłytkowość
- zapalenie siatkówki o etiologii zakaźnej

Dermatologia

- zakażenia przenoszone drogą płciową
- łojotokowe zapalenie skóry
- nawracająca drożdżyca jamy ustnej
- półpasiec
- mięsak Kaposiego
- nowotwory skóry

Endokrynologia

- zaburzenia endokrynologiczne o niejasnej etiologii

Choroby wewnętrzne

- gorączka o niejasnej etiologii
- utrata masy ciała o niejasnej etiologii
- obniżenie stężenia hemoglobiny o niejasnej etiologii
- trombocytopenia i/lub leukopenia o niejasnej etiologii
- drożdżyca przełyku i żołądka
- przewlekła biegunka
- zapalenie jelit o niejasnej etiologii
- nawracające bakteryjne zapalenie płuc
- śródmiąższowe zapalenie płuc
- limfadenopatie
- zespół wyniszczenia niejasnego pochodzenia

2 Historia naturalna zakażenia HIV

Anna Grzeszczuk

Wprowadzenie

Ludzki wirus niedoboru odporności, a właściwie ludzkie wirusy niedoboru odporności HIV1 i HIV2 należą do grupy VI (ssRNA-RT), rodziny *Retroviridae*, rodzaju *Lentivirus*. HIV1 odpowiada za pandemię, natomiast HIV2, charakteryzujący się mniejszą patogennością, wywołuje zachorowania w Afryce Zachodniej. HIV zakaża głównie limfocyty T pomocnicze CD4+, ale także makrofagi, komórki dendrytyczne [12] prowadząc do postępującego uszkodzenia układu immunologicznego, co powoduje z kolei występowanie zagrażających życiu zakażeń oportunistycznych i/lub nowotworów. Nie używamy określenia „nosiciel HIV", które błędnie sugeruje, że mimo zakażenia pozostaje się osobą zdrową. Mówimy: **choroba retrowirusowa w stadium klinicznym A, B lub C**. Infekcja HIV powoduje spadek liczby limfocytów T CD4 na drodze różnych mechanizmów, obejmujących: apoptozę niezakażonych komórek, bezpośrednie uszkodzenie zakażonych komórek oraz ich eliminację przez cytotoksyczne limfocyty CD8, rozpoznające zakażone komórki. Kiedy liczba komórek CD4 spadnie poniżej krytycznego poziomu, odpowiedź komórkowa praktycznie przestaje istnieć, a organizm człowieka staje się coraz bardziej wrażliwy na zakażenia oportunistyczne [20].

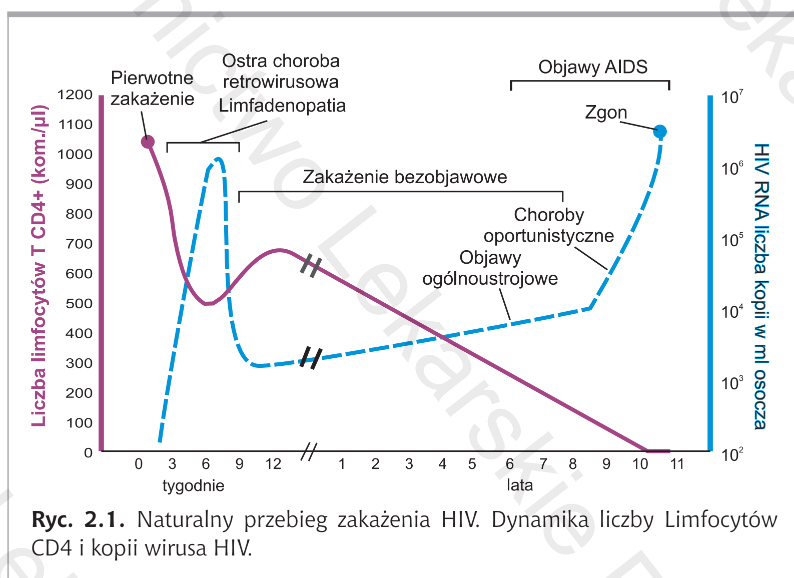
Do zakażenia HIV może dojść przy kontakcie z:

- zakażoną krwią;
- nasieniem;
- preejakulatem;
- wydzieliną pochwy;
- ludzkim mlekiem, w których mogą znajdować się zarówno wolne cząsteczki wirusa HIV, jak i wirus w zakażonych komórkach.

Obecnie w Polsce najczęstszą drogą zakażenia są kontakty seksualne oraz znacznie rzadziej – korzystanie ze wspólnego sprzętu do dożylnego podawania środków odurzających. Ryzyko zakażenia jest bardzo

różne i zależy od wielu czynników. Wysoka wiremia źródła, współistniejące infekcje narządów płciowych, przemoc zwiększają ryzyko zakażenia, które jest szacowane na poniżej 0,5% przy receptywnym stosunku pochwowym. Możliwe są również zakażenia wertykalne: matka-płód, okołoporodowe oraz przy karmieniu piersią, a także przy przetoczeniu nietestowanej lub nieprawidłowo testowanej krwi czy przeszczepie narządów przy nietestowaniu dawcy. **Szczegółowe postępowanie po ekspozycji na materiał zakaźny przedstawiono w zaleceniach PTN AIDS [48], dostępnych także *online*.**

Naturalny, czyli niezmieniony przez stosowanie leków ARV, przebieg zakażenia obejmuje kilka etapów nazwanych kolejnymi literami alfabetu (ryc. 2.1).



Ryc. 2.1. Naturalny przebieg zakażenia HIV. Dynamika liczby Limfocytów CD4 i kopii wirusa HIV.

Okresy kliniczne według CDC [34, 60]

Okres kliniczny A

Na wczesny okres choroby retrowirusowej składają się:

- ostra choroba retrowirusowa;
- przetrwała uogólniona limfadenopatia;
- okres bezobjawowy.

Ostra choroba retrowirusowa

Częstość rozpoznawania objawów klinicznych ostrej choroby retrowirusowej jest bardzo zmienna i waha się od 50 do 90% pacjentów [34]. Okres od ekspozycji do wystąpienia objawów choroby wynosi zwykle 2–4 tygodnie (6–42 dni). Typowy jest nagły początek i utrzymywanie się objawów około 3 tygodni. Porównanie ostrej choroby retrowirusowej z mononukleozą zakaźną z charakterystyczną triadą objawów:

- gorączką,
- zapaleniem gardła,
- powiększeniem węzłów chłonnych

nie obejmuje symptomów bardzo ciężkich, wymagających hospitalizacji. W obserwacji własnej były to np.:

- aseptyczne zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych,
- poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego.

Jednak najczęstsze objawy kliniczne to:

- **gorączka,**
- **zapalenie gardła,**
- **powiększenie węzłów chłonnych,**
- **wysypka,**
- **bóle mięśni lub stawów,**
- **zmęczenie.**

Powiększone migdały zwykle nie są pokryte nalotem. Grudkowo-plamiste wykwity o średnicy 0,5–1 cm obejmują symetrycznie twarz i tułów; mogą także wystąpić na dłoniach (ryc. 2.2).



Ryc. 2.2. Wysypka drobnoplamista w przebiegu ostrej choroby retrowirusowej. Źródło: Poradnia Profilaktyczno-Konsultacyjna, Warszawa.

Do innych objawów należą:

- owrzodzenia jamy ustnej,
- bóle brzucha z biegunką,
- upośledzenie łaknienia,
- bóle przy połykaniu,
- wymioty.

U około $^{1}/_{4}$ pacjentów nie występuje gorączka, natomiast obserwuje się objawy takie jak:

- zapalenie gardła,
- apatia,
- bóle mięśni,
- wysypka,
- bóle głowy,
- limfadenopatia.

U części pacjentów mogą wystąpić zakażenia oportunistyczne, takie jak kandydoza, półpasiec, kryptokokoza czy *Pneumocystis jiroveci pneumonia*, związane ze znacznym spadkiem liczby limfocytów T CD4. Ciężkość przebiegu i przedłużający się przebieg ostrej choroby retrowirusowej

wydają się prognozować szybszy postęp choroby, natomiast występowanie infekcji oportunistycznych związane jest z gorszym rokowaniem [79].

Przetrwała uogólniona limfadenopatia

Określana jest jako powiększenie węzłów chłonnych powyżej 1 cm w co najmniej dwóch miejscach poza pachwinami, najczęściej dotyczące węzłów szyjnych i pachowych, zwykle trwające ponad 3 miesiące [5, 25, 28]. Obraz histopatologiczny odpowiada reaktywnemu zapaleniu węzłów [5].

Okres bezobjawowy zakażenia HIV

Po mniej lub bardziej burzliwych objawach ostrego zakażenia HIV następuje różnej długości okres bez żadnych objawów klinicznych [70]. Jednak podczas tego przewlekłego okresu zakażenia powoli, ale stale postępuje zmniejszanie się liczby limfocytów T CD4 oraz wzrasta wiremia HIV. Na te procesy nakładają się: przewlekła aktywacja układu immunologicznego, translokacja bakteryjna i przewlekła reakcja zapalna, predysponujące do wystąpienia współzakażeń oraz przyspieszenia i nasilenia chorób niezwiązanych z HIV/AIDS [27]. Na naturalny przebieg zakażenia wywiera wpływ wiele czynników, z jednej strony zależnych od wirusa (szczepy o różnej zjadliwości i patogenności), a z drugiej – od gospodarza. Oprócz osób o postępie choroby: • szybkim (poniżej 7,5 roku od zakażenia do AIDS); • pośrednim (7,5 roku–12 lat) oraz • powolnym (ponad 12 lat), obserwuje się również osoby, stanowiące około 5% zakażonych, u których choroba nie postępuje przez długi okres (ang. *long-term non-progressors*, LTNP). Charakteryzuje je liczba komórek CD4 utrzymująca się powyżej 500 komórek/μl przez minimum 7 lat zakażenia oraz wiremia HIV wykrywana na stabilnie niskim poziomie. Na najdalszym skraju naturalnego przebiegu zakażenia znajdują się tzw. elitarni kontrolerzy (ang. *elite controllers*, EC). Są to osoby (około 3 na 1000 zakażonych), których wiremia utrzymuje się poniżej 50 kopii/ml przez ponad 12 miesięcy przy stabilnej liczbie CD4 [15, 50]. Mają oni również bardzo niską wiremię w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jednakże choroba HIV postępuje nawet wśród „elitarnych kontrolerów”, tak iż trwałą kontrolę wiremii przez ponad 10 lat udaje się utrzymać jedynie około 1% tych osób [27].

Okres kliniczny B

W tym okresie przewlekłego zakażenia HIV występują różne choroby i stany nieobjęte listą chorób wskaźnikowych AIDS, czyli z kategorii C, i spełniające jedno z poniższych kryteriów: 1) choroby te są przypisywane zakażeniu HIV bądź wskazują na upośledzenie odporności komórkowej lub 2) lekarze uważają, że przebieg kliniczny tych chorób może być powikłany z powodu zakażenia HIV albo ich leczenie może być utrudnione z powodu HIV [72].

Są to:

- biegunka trwająca ponad miesiąc;
- gorączka powyżej 38,5°C trwająca ponad miesiąc;
- neuropatia obwodowa;
- samoistna plamica małopłytkowa;
- dysplazja i rak *in situ* szyjki macicy;
- zapalenie narządów miednicy mniejszej, zwłaszcza powikłane ropniem jajowodowo-jajnikowym;
- zakażenia grzybicze: kandydoza gardła, pochwy lub sromu – nawracające i/lub niepoddające się leczeniu;
- zakażenia wirusowe:
  - półpasiec obejmujący więcej niż jeden dermatom lub nawracający,
  - leukoplakia włochata związana z zakażeniem EBV;
- zakażenia bakteryjne:
  - bakteryjna angiomatoza (zakażenie *Bartonella henselae*),
  - listerioza.

Okres kliniczny C

Okres kliniczny C charakteryzuje się wystąpieniem chorób oportunistycznych i/lub nowotworów określanych jako choroby wskaźnikowe AIDS (tab. 2.1).

Tabela 2.1

Choroby wskaźnikowe AIDS [60]	
Nowotwory	■ chłoniaki – Burkitta – pierwotny mózgu – immunoblastyczny ■ inwazyjny rak szyjki macicy ■ mięsak Kaposiego
Zakażenia bakteryjne	■ gruźlica płuc lub pozapłucna (*Mycobacterium tuberculosis*) ■ mykobakteriozy: rozsiane lub pozapłucne zakażenie – *Mycobacterium avium complex* lub – *Mycobacterium kansasii* lub – innymi niezidentyfikowanymi prątkami (ang. *mycobacterium other than tuberculosis*, MOTT) ■ bakteryjne zapalenie płuc, nawracające, minimum 2 epizody w ciągu 12 miesięcy ■ sepsa o etiologii *Salmonella*, nawracająca
Zakażenia wirusowe	■ zespół wyniszczenia HIV ■ encefalopatia HIV ■ zakażenie CMV – postać narządowa lub zapalenia siatkówki (poza wątrobą, śledzioną i węzłami chłonnymi) ■ zakażenie HSV, przewlekłe owrzodzenia powyżej miesiąca lub zapalenie przełyku, płuc, oskrzeli ■ postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), wywołana przez JCV
Zakażenia grzybicze	■ kandydoza przełyku ■ *Pneumocystis jiroveci pneumonia* ■ histoplazmoza rozsiana lub pozapłucna ■ kokcydioidomykoza rozsiana lub pozapłucna* ■ kryptokokoza pozapłucna
Zarażenia pasożytnicze	■ toksoplazmoza narządowa ■ kryptosporydioza trwająca ponad miesiąc ■ izosporoza trwająca ponad miesiąc

CMV – *cytomegalovirus*, wirus cytomegalii; HSV – *herpes simplex virus*, wirus opryszczki; JCV – poliomawirus JC.

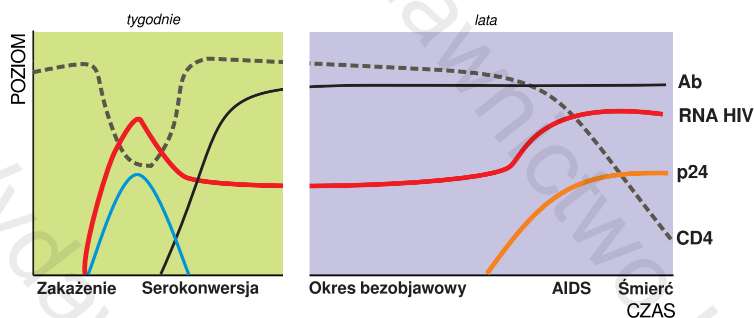
* *Coccidioides immitis* – występuje endemicznie w południowo-zachodnich rejonach Stanów Zjednoczonych.

Diagnostyka laboratoryjna zakażenia HIV

Laboratoryjne potwierdzenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności opiera się na wykryciu przeciwciał przeciwko HIV w testach immunoenzymatycznych (ang. *enzyme immunoassay*, EIA, ELISA). Podstawą testów immunoenzymatycznych jest wiązanie przeciwciał anty-HIV (z badanej próbki) z białkami HIV na stale połączonymi z podłożem, w wyniku czego powstaje kompleks antygen-przeciwciało. Aby uwidocznić ten kompleks, na kolejnym etapie dodaje się znacznik (konjugat), którym jest drugie przeciwciało lub antygen sprzężony z enzymem. Następnie, po dodaniu substratu enzym z powstałego kompleksu przekształca go w produkt o odmiennych, określonych cechach fizycznych (kolor, fluorescencja, luminescencja) mierzalnych za pomocą odpowiedniej aparatury: spektrofotometrów, fluorometrów, iluminometrów. W testach tzw. I generacji wykorzystywano białka HIV uzyskane z hodowli wirusa. Postęp w konstrukcji testów (testy II generacji) polegał na wykorzystaniu rekombinowanych białek wirusa, co zwiększyło swoistość tych narzędzi diagnostycznych. Są to tzw. testy „kanapka z przeciwciał" Ag-Ab-Ab (ang. *antibody sandwich*) [37]. Kolejna generacja testów EIA ma charakter „kanapki antygenowej" (ang. *antigen sandwich*), czyli Ag-Ab-Ag; zamiast drugiego przeciwciała przeciwko ludzkim immunoglobulinom G związanego z enzymem wprowadzono antygeny HIV połączone z enzymem. Zabieg ten umożliwił wykrywanie również przeciwciał IgM, przez co skrócono okres tzw. okna serologicznego, czyli czas od zakażenia do wystąpienia swoistych przeciwciał, wykrywanych w testach diagnostycznych [8] (ryc. 2.3). Lata 90. XX wieku przyniosły kolejną modyfikację. Dodano przeciwciało monoklonalne anty-p24, co skróciło okno diagnostyczne o kolejne 7 dni dzięki możliwości wykrycia białka p24, pojawiającego się przed wytworzeniem przeciwciał. W ten sposób powstał test IV generacji (ryc. 2.4) [37].

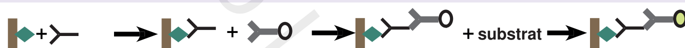
Obowiązuje zasada dwustopniowej diagnostyki: dwa dodatnie, wykonane z różnych próbek krwi obwodowej testy immunoenzymatyczne muszą zostać potwierdzone testem Western Blot.

Wykrywane są w nim również przeciwciała, ale konstrukcja testu pozwala na ich dokładną identyfikację (ryc. 2.5). Przeciwciała z próbki badanej reagują z antygenami wirusowymi, pochodzącymi z hodowli wirusa, rozdzielonymi elektroforetycznie i znajdującymi się na pasku celulozowym. Zasada tego testu jest taka sama jak testów EIA I generacji



Ryc. 2.3. Główne markery zakażenia HIV.

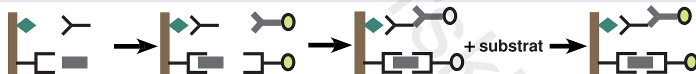
a) Test EIA I i II generacji



b) Test EIA III generacji



c) Test EIA Ag/Ab (IV generacji)



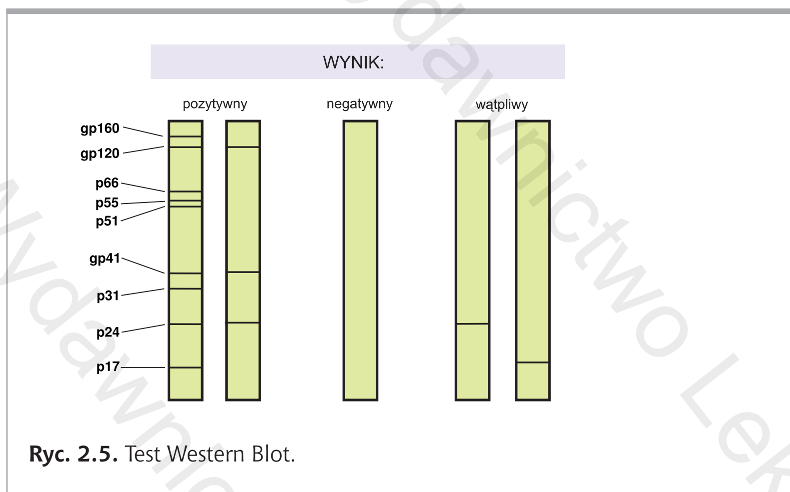
d) Test EIA Ag p24



Legenda

- antygen p24
- dowolny antygen HIV
- przeciwciało monoklonalne anty-p24
- przeciwciało anty-HIV
- przeciwciało anty-ludzkie IgG
- enzym przed dodaniem substratu
- enzym po dodaniu substratu

Ryc. 2.4. Testy immunoenzymatyczne (EIA).



Ryc. 2.5. Test Western Blot.

i opiera się na swoistości wiązania antygenów wirusa (na pasku) z przeciwciałami (w badanej próbce). Uwidocznienie kompleksu ma charakter immunoenzymatyczny. Najważniejsza różnica polega na tym, że o ile w przypadku EIA stwierdzamy jedynie obecność przeciwciał anty-HIV, o tyle w przypadku testu Western Blot można określić, przeciwko którym konkretnym białkom HIV zostały wykryte przeciwciała. Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia reakcji krzyżowej przeciwciał z antygenem innym niż ten, wobec którego dane przeciwciało zostało wytworzone, uznano, że pozytywny wynik testu Western Blot stwierdza się tylko wtedy, gdy zostanie wykryta obecność przeciwciał przeciwko przynajmniej dwóm różnym antygenom HIV. W praktyce okazało się również, że najbardziej swoiste są reakcje z białkami otoczki wirusa (gp120, gp41, gp160 – prekursor). Natomiast wykrycie za pomocą testu Western Blot obecności tylko przeciwciał anty-p24 lub anty-p17 może być związane z wystąpieniem reakcji nieswoistej i w takiej sytuacji wynik określany jest jako wątpliwy. Na podstawie tych doświadczeń przyjęto zasadę, że wynik dodatni stwierdza się w przypadku wystąpienia reakcji przeciwko co najmniej dwóm białkom HIV, przy czym jedno z nich powinno być białkiem powierzchniowym: gp120/160 lub gp41 [11].

Antygen p24

W diagnostyce zakażeń wykorzystywane jest również białko p24 (antygen p24, Ag p24), tworzące rdzeń HIV (jest go pięć razy więcej niż pozostałych białek wirusa). Test wykrywający to białko opiera się na ogólnej zasadzie testów immunoenzymatycznych. Różnica polega jedynie na tym, że do podłoża zamiast antygenu HIV przytwierdzone jest monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko białku p24.

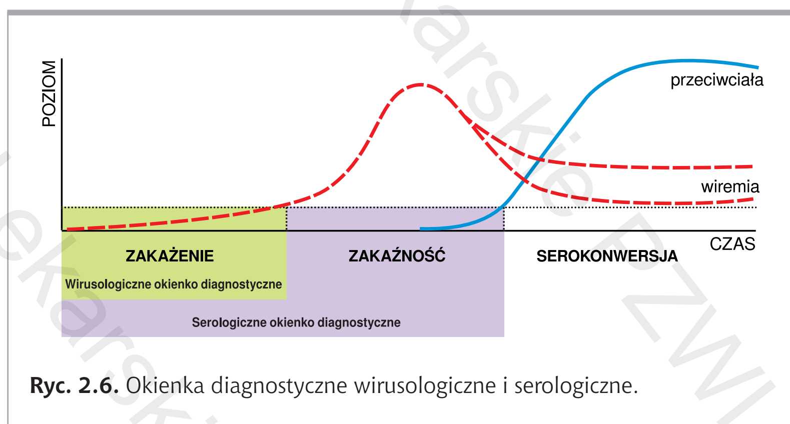
Raz potwierdzone zakażenie HIV nie wymaga ponownego wykonywania testów diagnostycznych. Nie stosuje się również monitorowania poziomu przeciwciał w przebiegu zakażenia.

W szczególnych sytuacjach (noworodek, ciężarna, konieczność szybkiego potwierdzenia zakażenia) można stosować metody molekularne, wykrywające materiał genetyczny wirusa HIV. PCR i jej modyfikacje służą do określenia liczby kopii wirusa w mililitrze krwi obwodowej i stosowane są w monitorowaniu przebiegu zakażenia, a zwłaszcza skuteczności leczenia ARV. W rutynowej diagnostyce jednak kładzie się nacisk na wykrycie przeciwciał, które są stabilniejsze, ich wykrywanie ma mniej obostrzeń (ryzyko zanieczyszczenia próbki w badaniach molekularnych, obecność inhibitorów PCR w badanym materiale) oraz jest tańsze. Ponadto, u części osób zakażonych wiremia jest bardzo niska (tzw. elitarni kontrolerzy) i jej badanie mogłoby dać wynik fałszywie ujemny.

Wiremia HIV

Najważniejszym parametrem laboratoryjnym w śledzeniu przebiegu zakażenia HIV jest wiremia HIV (ryc. 2.6; zob. też ryc. 2.3). Jest to liczba pozakomórkowych kopii wirusa HIV liczona przy zastosowaniu łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) w mililitrze krwi obwodowej. Liczba kopii HIV-RNA może się wahać od kilku milionów w okresie ostrej infekcji lub schyłkowym, bardzo zaawansowanym okresie AIDS do kilku kopii podczas leczenia ARV.

Wiremia HIV jest miarą skuteczności leczenia przeciwwirusowego, którego celem jest jej długotrwałe obniżenie do poziomu poniżej 50 kopii/ml, czyli poniżej progu wykrywalności [59]. Decydujące znaczenie w osiągnięciu i utrzymaniu skuteczności leczenia ma adherencja pacjenta, czyli stopień przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków [62]. Dostępne dziś testy diagnostyczne, stosowane rutynowo, mają próg czułości dużo niższy, np. 20 czy 17 kopii wirusa w mililitrze krwi obwodowej. W badaniach naukowych wykorzystywane są ultraczułe testy o możliwości pomiaru nawet pojedynczych kopii, a także możliwy jest pomiar wirusowego materiału genetycznego w zakażonych komórkach.



Ryc. 2.6. Okienka diagnostyczne wirusologiczne i serologiczne.

■ Liczba komórek CD4

Liczba limfocytów T CD4 pomocniczych jest wykładnikiem uszkodzenia układu immunologicznego, stosowanym powszechnie w monitorowaniu zakażenia HIV. Liczbę komórek CD4 liczy się przy wykorzystaniu techniki cytometrii przepływowej łącznie z liczbą limfocytów T CD3, CD8 i ich wartości odsetkowych oraz stosunku komórek CD4/CD8 w mikrolitrze krwi obwodowej. U osób zdrowych liczba CD4 zwykle przekracza 500 komórek/μl. Liczba komórek CD4 maleje gwałtownie w przebiegu ostrego zakażenia i stopień tego spadku koreluje z ryzykiem progresji choroby [39]. Następnie, zwykle liczba CD4 wzrasta i względnie stabilizuje się na kilka-kilkanaście lat, po czym znowu zaczyna się obniżać w różnym tempie. Im niższa liczba CD4, tym wyższe ryzyko postępu choroby i wystąpienia zgonu z powodu AIDS [80, 81]. Liczba limfocytów T CD4 jest jednym z najważniejszych parametrów, na podstawie których decydujemy o włączeniu ART [18, 59]. Aktualnie w Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, liczba CD4 350 komórek/μl i poniżej stanowi wskazanie do rozpoczęcia ARV u osób dorosłych, bez objawów choroby HIV oraz innych czynników, takich jak zaawansowany wiek i choroby towarzyszące. W USA jest to 500 komórek/μl, podobnie jak w najnowszych zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia. W praktyce ośrodka w Białymstoku oznaczałoby to leczenie każdej zgłaszającej się osoby z rozpoznaniem zakażenia HIV.

Szczegółowe zalecenia, aktualizowane co roku, dotyczące zasad włączania terapii ARV znajdują się w odrębnych opracowaniach [18, 59].

W jaki sposób proponować badanie?

Rozmowę na temat wykonania testu w kierunku HIV należy przeprowadzić w **warunkach komfortowych dla pacjenta, czyli zapewniających dyskrecję i spokój w jej trakcie**. Najlepszy jest do tego gabinet, gdzie można, wygodnie siedząc, rozmawiać „w cztery oczy". Z doświadczenia wiem, iż użycie polskiej nazwy: „ludzki wirus niedoboru odporności", nie budzi tak negatywnych emocji, jak określenie „HIV". Należy więc zaproponować pacjentowi badanie w kierunku zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności, po to, by móc go prawidłowo leczyć w związku z chorobą czy objawami, których przyczyna jest nieznana.

Z reguły pacjenci, rozumiejąc cel badania, wyrażają na nie zgodę.

> Nie ma odrębnych przepisów regulujących zasady badania HIV. Badanie HIV, podobnie jak wszystkie inne badania diagnostyczne, można wykonać jedynie po wyrażeniu przez pacjenta świadomej zgody. Nie ma obowiązku wyrażenia zgody na piśmie.

3 Sytuacje kliniczne wskazujące na konieczność badania w kierunku HIV w innych specjalnościach medycznych niż choroby zakaźne

Anna Grzeszczuk

Choroby układu oddechowego

Osoby żyjące z HIV są szczególnie podatne na zakażenia układu oddechowego już od wczesnych okresów zakażenia.

■ Choroby związane z HIV

Zakażenia	
Bakteryjne	■ *Streptococcus pneumoniae* ■ *Haemophilus influenzae* ■ *Mycobacterium tuberculosis* ■ *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) ■ *Mycobacterium avium complex* (MAC) ■ *Rhodococcus equi*
Grzybicze	■ *Pneumocystis jiroveci* ■ *Cryptococcus neoformans* ■ *Aspergillus* spp. ■ *Candida* spp.
Wirusowe	■ *Cytomegalowirus* (CMV) ■ *Herpes simplex virus* (HSV)
Pasożytnicze	■ *Toxoplasma gondii* ■ *Strongyloides stercoralis*

Nowotwory	■ Mięsak Kaposiego ■ Chłoniaki nieziarnicze
Inne	■ Idiopatyczne śródmiąższowe zapalenia płuc – Limfoidalne śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych – Nieswoiste śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych ■ Ostre zapalenie oskrzeli ■ Zapalenie zatok

Pneumocystozowe zapalenie płuc (PCP, PJP)

Zapalenie płuc wywołane przez grzyb *Pneumocystis jiroveci* (uprzednio: *P. carinii*) jest powszechnym zakażeniem oportunistycznym, szczególnie przy CD4 poniżej 200 komórek/μl. Cechuje się podstępnym początkiem z powoli narastającymi objawami. Nadal stanowi zagrożenie życia. Jest chorobą wskaźnikową AIDS (ryc. 3.1).

Dominujące objawy kliniczne:

- duszność, stopniowo, powoli narastająca;
- uporczywy kaszel;
- trudności z wdechem („pełnym nabraniem powietrza");
- gorączka.

Badanie przedmiotowe

Osłuchowo często nie stwierdza się żadnych zmian. Mogą jednak być słyszalne pojedyncze trzeszczenia. **Typowe jest niskie utlenowanie krwi i duszność wysiłkowa.** Przebieg infekcji może przypominać zaostrzenie astmy, inną nietypową infekcję lub napad niepokoju.

Klasyczne zakażenia płuc

Streptococcus pneumoniae i *Haemophilus influenzae*, bakterie najczęściej wywołujące zakażenia w populacji ogólnej, są również najczęstszymi czynnikami infekcyjnymi płuc wśród pacjentów żyjących z HIV. Wy-



Ryc. 3.1. Pneumocystozowe zapalenie płuc (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*).

wołują one również podobne objawy kliniczne. Obraz radiologiczny bywa trudny do różnicowania, szczególnie zakażenia *H. influenzae*, które mogą przypominać PCP. **Dwa incydenty zapalenia płuc w ciągu roku są podstawą rozpoznania AIDS.**

■ Aspergiloza

Ekspozycja na grzyby *Aspergillus* jest powszechna, jakkolwiek choroba występuje rzadko. Dotyczy pacjentów ze znacznie upośledzoną, długotrwałą immunosupresją. Zakażeniom sprzyjają prace remontowo-budowlane.

Gruźlica

Gruźlica występuje u około 30% pacjentów żyjących z HIV na świecie i według danych WHO jest przyczyną $^{1}/_{4}$ zgonów z powodu AIDS. Zapadalność na gruźlicę w Polsce jest znacząco większa niż w innych krajach europejskich (w 2011 roku: 22,2 na 100 000 wobec 14 na 100 000) [40]. Co roku rozpoznaje się około 30 przypadków koinfekcji HIV/Tbc (łac. *tuberculosis*), często w okresie znacznego upośledzenia odporności. Liczba ta jest najprawdopodobniej niedoszacowana z powodu niebadania pacjentów z gruźlicą w kierunku HIV.

Obraz radiologiczny gruźlicy (ryc. 3.2 i 3.3) w HIV zależy od stopnia deficytu immunologicznego. U pacjentów z CD4 powyżej 200 komórek/μl przeważa występowanie nacieków w górnych płatach płuc z obecnością lub bez obecności jam, typowe dla procesu reaktywacji zakażenia prąt-



Ryc. 3.2. Gruźlica płuc u pacjenta z AIDS jako zespół rekonstrukcji immunologicznej, CD4: 39 komórek/μl; HIV RNA: 162 000 kopii/ml.



Ryc. 3.3. Tbc prosówka u mężczyzny A.S., lat 50, powikłana odmą opłucnową.

kiem gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*), podczas gdy przy niskiej liczbie CD4 (poniżej 200 komórek/μl) częściej obserwuje się limfadenopatię śródpiersia z naciekami dolnych płatów płuc [10]. Przy bardzo dużym upośledzeniu odporności (CD4 poniżej 50 komórek/μl) obraz RTG płuc może być prawidłowy. U osób żyjących z HIV częściej występują lokalizacje pozapłucne. Wraz z postępującym upośledzeniem odporności rośnie odsetek przypadków gruźlicy z ujemnymi wynikami preparatów bezpośrednich. Z tego powodu, wykluczenie gruźlicy w chorobie retrowirusowej może nastręczać problemów diagnostycznych. Bardzo istotne jest zidentyfikowanie pacjentów z gruźlicą latentną. Wykorzystywane są w tym celu testy skórne – próba tuberkulinowa oraz testy uwalniania interferonu gamma (ang. *interferon-gamma release assays*, IGRAs) [36].

Dermatologia i wenerologia

Problemy skórne dotyczą ponad 90% pacjentów żyjących z HIV w przebiegu wieloletniej choroby (tab. 3.1). Są to problemy występujące również w ogólnej populacji, jednak fakt, że zmiany niepoddają się leczeniu lub nawracają powinien wzbudzić czujność i skłonić do wykonania testu HIV. Grudkowo-plamista wysypka może towarzyszyć ostrej chorobie retrowirusowej (zob. s. 33). Przewlekłe choroby skóry, takie jak łuszczyca czy łojotokowe zapalenie skóry, ulegają zaostrzeniu wraz z postępującym upośledzeniem odporności. Choroby infekcyjne, np. mięczak zakaźny i brodawki wirusowe, w naszej obserwacji występowały w okresie zaawansowanej choroby, przy CD4 poniżej 200 komórek/μl. Nowotwory skóry, szczególnie mięsak Kaposiego, są silnie związane z zakażeniem HIV (ryc. 3.4–3.6).

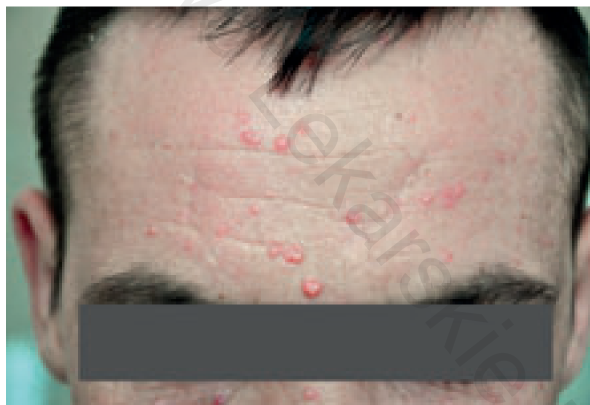
Tabela 3.1

Choroby związane z HIV w zakresie dermatologii	
Infekcje grzybicze/drożdżyce	■ Kandydoza (jamy ustnej, przełyku) ■ Grzybica (tułowia, goleni, stóp, międzypalcowa itp.) ■ Łupież pstry ■ **Łojotokowe zapalenie skóry* (szczególnie nasilone i niepoddające się leczeniu)** ■ Zapalenie mieszków wywołane przez *Pityrosporum*
Infekcje wirusowe	■ **Półpasiec*** ■ *Herpes simplex* ■ Brodawki wirusowe ■ Mięczak zakaźny
Infekcje bakteryjne	■ *Staphylococcus aureus* – liszajec, przewlekłe zapalenie mieszków ■ *Mycobacterium tuberculosis*
Inne	■ Świerzb ■ Łuszczyca ■ Mięsak Kaposiego ■ Trądzik ■ Kłykciny kończyste

* Potwierdzono efektywność kosztową badań HIV w tych chorobach w wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu europejskim, HIDES I [64].



Ryc. 3.4. Brodawki wirusowe lewej stopy. Niegojące się zmiany na obu stopach były przyczyną wykonania testu HIV.



Ryc. 3.5. Mięczak zakaźny na czole. Zmiany mnogie, utrzymujące się od około 2 lat. Zakażenie HIV wykryto przed 6 miesiącami. CD4 68 komórek/μl (zob. opis przypadku).



a



b

Ryc. 3.6. Rozległe, wyniosłe ognisko naciekowe o wyraźnych granicach, barwy brunatnosinej o nierównej, hiperkeratycznej powierzchni z widocznymi na obwodzie drobnymi guzkami. Mięsak Kaposiego; zmiana na podudziu (a) oraz drobne, rozsiane zmiany w pachwinie (b).

Jeśli chodzi o choroby przenoszone drogą płciową, to wszystkie stanowią bezwzględne wskazanie do równoczesnego badania w kierunku HIV z uwagi na tę samą drogę przenoszenia i częste współwystępowanie.

Opis przypadku

32-letni mężczyzna zgłosił się do dermatologa z mnogimi, rozsianymi wykwitami o charakterze mięczaka zakaźnego, zlokalizowanymi na twarzy, szyi, podbrzuszu i, kończynach górnych. Zmiany utrzymywały się od około 2 lat, jednak pacjent nigdzie się nie leczył. Zlecone w punkcie konsultacyjno-diagnostycznym badania potwierdziły zakażenie HIV. Pacjent został skierowany do Kliniki Chorób Zakaźnych, gdzie wykazano bardzo obniżoną liczbę komórek CD4 – 68 komórek/μl, zakażenie HCV (ang. *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C) oraz objawy kliniczne i odchylenia w badaniach laboratoryjnych potwierdzające marskość wątroby w okresie niewydolności narządu. Pacjent przyznał, że przed 5 laty ówczesna partnerka poinformowała go o swojej „śmiertelnej chorobie". Mimo, iż podejrzewał zakażenie HIV badań nie wykonał, bo się bał. Niezwłocznie rozpoczęto terapię antyretrowirusową. Pacjent pozostaje w stanie ciężkim.

W 1993 roku EC-Clearinghouse i WHO ustaliły klasyfikację procesów chorobowych jamy ustnej występujących u osób zakażonych HIV. Podział ten wprowadzono w celu ujednolicenia danych niezależnie od rasy czy kraju (tab. 3.2).

Tabela 3.2

Zmiany w jamie ustnej w przebiegu zakażenia HIV (ECC/WHO, 1993)

Zmiany silnie związane z HIV	■ Kandydoza jamy ustnej ■ Leukoplakia włochata ■ Mięsak Kaposiego ■ Choroby przyzębia związane z HIV ■ Chłoniak nieziarniczy (nie typu choroby Hodgkina)
Zmiany rzadziej występujące, ale związane z HIV	■ Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/niecharakterystyczne owrzodzenia jamy ustnej ■ Infekcje związane z MAC
Zmiany prawdopodobnie występujące razem z HIV (spotykane w przebiegu zakażenia HIV, ale niewskazujące na infekcję tym wirusem)	■ Afty przewlekłe nawrotowe ■ Mięczak zakaźny ■ Objawy infekcji wirusem cytomegalii

MAC – *Mycobacterium avium complex*

W 2009 roku zespół The Oral HIV/AIDS Research Alliance (OHARA) of the AIDS Clinical Trials Group zaktualizował kryteria podziału ECC/WHO na potrzeby badań epidemiologicznych, wykonywanych przez lekarzy niebędących dentystami.

Wprowadzono następujące zmiany:

1. Przypadki niecharakterystycznych owrzodzeń (ryc. 3.7) i wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej zaliczono do jednej kategorii.
2. Martwicze zapalenie dziąseł i martwicze zapalenie przyzębia połączono na potrzeby badań naukowych ze względu na utrudnienia



Ryc. 3.7. Niecharakterystyczne owrzodzenia błony śluzowej policzka.

diagnostyczne w trakcie badań „w terenie" (brak możliwości wykonania pełnej diagnostyki, tj. badania radiologicznego i periodontologicznego, pozwalającej różnicować te schorzenia).
3. Dodano jednostkę raka płaskonabłonkowego, kolczystokomórkowego jamy ustnej (ang. *oral squamous cell carcinoma* – OSCC).
4. Wydzielono kategorię chorób gruczołów ślinowych (powiększenie ślinianek i/lub niedoczynność gruczołów ślinowych).

Kandydoza jamy ustnej

W 1986 roku Pindborg i wsp. wprowadzili podział klinicznych objawów kandydozy jamy ustnej na następujące postaci:

- rzekomobłoniasta;
- rumieniowo-zanikowa;
- przerostowa;
- towarzysząca zapaleniu kątów ust.

Postać rzekomobłoniasta (*candidiasis pseudomembranacea*; ryc. 3.8 i 3.9)

- Charakteryzuje się kremowo-białawymi bądź żółtawymi nalotami na zaczerwienionej lub niezmienionej błonie śluzowej; naloty te są usuwalne (po ich usunięciu szpatułką pozostają lekko krwawiące powierzchnie (bolesne nadżerki lub owrzodzenia; ryc. 3.10).
- Zmiany te występują głównie na podniebieniu lub grzbiecie języka.
- Może przebiegać bezboleśnie lub pacjenci mogą odczuwać umiarkowany, piekący ból.



Ryc. 3.8. Grzybica (kandydoza) rzekomobłoniasta języka.



Ryc. 3.9. Postać rzekomobłoniasta kandydozy podniebienia twardego i miękkiego.



Ryc. 3.10. Żółte, dające się usunąć, naloty podniebienia twardego.

Postać zanikowo-rumieniowa (*candidiasis erythematosa atrophicans*; ryc. 3.11 i 3.12)

- Cechuje się żywoczerwonymi lub różowymi ogniskami atroficznej błony śluzowej.
- Czasem mogą występować bardzo drobne nadżerki, a podłoże jest ścieńczałe z widocznymi poszerzonymi kapilarami.
- Zwykle nie obserwuje się białych nalotów.
- Zmiany obejmują podniebienie twarde, grzbiet języka oraz błonę śluzową policzków.
- Nie powoduje objawów bólowych, dlatego łatwo ją przeoczyć podczas badania przedmiotowego (czasem pacjenci mogą odczuwać umiarkowany, piekący ból).
- Jej objawy odpowiadają stomatopatiom protetycznym.



Ryc. 3.11. Postać rumieniowo-zanikowa kandydozy na podniebieniu, widoczna ścieńczała, zaczerwieniona błona śluzowa, szczególnie w okolicy kła górnego.



Ryc. 3.12. Postać rumieniowo-zanikowa kandydozy u pacjenta używającego górnej całkowitej protezy akrylowej.

Przerostowa kandydoza (*candidiasis hyperplastica*; ryc. 3.13)

- Występuje w formie szarobiaławych, niedających się zeskrobać plamek na śluzówce policzków.
- Często znajdują się one w pobliżu zębów zniszczonych próchnicą lub korzeni zębów.
- Zazwyczaj nie powoduje objawów bólowych.



Ryc. 3.13. Forma przerostowa kandydozy na podniebieniu twardym. Naloty nie dają się usunąć, są zintegrowane z błoną śluzową.

Zapalenie kątów ust (*stomatitis angularis, cheilitis*; ryc. 3.14 i 3.15)

- Występuje jako promieniste pęknięcia naskórka ze złuszczaniem na końcach zmiany, wdzierające się w głąb błony śluzowej.
- Rany mają charakter sączący, wydzielina zasycha w strupki – na ich dnie widoczne są białawe plamki.
- Zazwyczaj nie powoduje objawów bólowych, jakkolwiek możliwe jest wystąpienie łagodnego bólu przy otwieraniu ust.



Ryc. 3.14. Zapalenie kątów ust.



Ryc. 3.15. Zapalenie kątów ust (widok od strony jamy ustnej). Pęknięcia tkanek wdzierają się w błonę śluzową.

Leukoplakia włochata (ang. *hairy leukoplakia*; ryc. 3.16)

- Ma przebieg przewlekły, bezobjawowy dla pacjenta.
- Występuje w postaci białawych/szarych zmian pojawiających się jedno- lub obustronnie na boku języka i rozprzestrzeniających się na całą jego powierzchnię.
- Powierzchnia zmiany jest pobrużdżona, z widocznymi włoskopodobnymi strukturami.
- Jest wywoływana przez wirus Epsteina-Barr.



Ryc. 3.16. Leukoplakia włochata – początkowe stadium. Widoczny tworzący się pobrużdżony układ zmiany.

Mięsak Kaposiego (łac. *sarcoma Kaposi*)

- Nowotwór o dużej dynamice (czasem trwa tylko kilka miesięcy, doprowadzając do śmierci).
- Jest umiejscowiony najczęściej na skórze – uprzywilejowane miejsca jego występowania w jamie ustnej to podniebienie oraz środek i dziąsła.
- Początkowo pojawiają się czerwone plamy, które bardzo szybko przechodzą w formę guzka.
- Zmiany rzadziej przybierają formę nadziąślaka lub zmian martwiczych.

- Na wczesnym etapie zmiany są bezobjawowe; ból łagodny do umiarkowanego pojawia się, gdy zmiany stają się guzowate i ulegają rozpadowi martwiczemu.
- Miejscowy uraz bardziej zaawansowanej zmiany może wywoływać krwawienia.

Chłoniak nieziarniczy, nie typu choroby Hodgkina (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*)

- Elastyczny, czerwonawy obrzęk z owrzodzeniem lub bez (początkowo obrazem klinicznym imituje nadziąślak lub ziarniniak).
- Najczęstsza lokalizacja to dziąsła, błona śluzowa podniebienia i gardło.
- Na wczesnym etapie zmiany są bezobjawowe; ból umiarkowany do ostrego pojawia się, gdy zmiany ulegają owrzodzeniu.

Zmiany w przyzębiu

- Mogą dotyczyć dziąseł (zapalenia dziąseł – ich cechą charakterystyczną jest zachowanie przyczepu dziąsłowego) oraz wszystkich tkanek przyzębia (zapalenia przyzębia – występuje utrata przyczepu dziąsłowego, czyli powstaje kieszonka dziąsłowa).
- Obecnie do zmian związanych z HIV zalicza się przewlekłe zapalenie dziąsła w postaci paska i/lub z miejscowym rumieniem oraz martwicze zapalenie dziąseł i martwicze zapalenie przyzębia.

Przewlekłe zapalenie dziąsła w postaci paska i/lub z miejscowym rumieniem (ang. *linear gingival erythema*)

- Dawniej zwane *HIV-gingivitis*, tj. zapalenie dziąseł związane z HIV.
- Patologiczna zmiana ograniczona do tkanki miękkiej, często niepowiązana z obecnością płytki bakteryjnej.
- Jest to rumień dziąsła wolnego, właściwego i brodawek międzyzębowych.
- Często towarzyszy mu spontaniczne krwawienie i ból, może występować owrzodzenie.

Ostre martwicze zapalenie dziąseł/przyzębia (ang. *necrotizing ulcerative gingivitis/periodontitis*; ryc. 3.17 i 3.18)

- Jest to owrzodzenie martwicze, ze skłonnością do krwawienia, pokryte żółtoszarym nalotem włóknikowym, często prowadzące do całkowitego zniszczenia brodawek dziąsłowych; towarzyszy mu żywoczerwone, obrzmiałe dziąsło.
- Może dochodzić do wydzielania martwaków.
- Towarzyszy mu spontaniczne krwawienie, również nocne.
- Występuje bolesność przy dotyku oraz samoistny ostry ból opisywany przez pacjentów jako „głęboki, ze środka kości", zmniejszający się po wydzieleniu martwaka.
- W większości przypadków występuje *fetor ex ore* (nieprzyjemny zapach z ust).
- Może występować przy pojedynczych zębach lub rozciągać się na kilka obszarów szczęki.
- Następuje gwałtowna destrukcja tkanek miękkich i kości, w miarę postępu choroba obejmuje coraz więcej zębów, doprowadzając do ich rozchwiania i utraty.



Ryc. 3.17. W obrazie rentgenowskim: wokół korzeni zęba 48 widoczna wyraźna linia demarkacyjna odgraniczająca martwak kostny powstały w wyniku zapalenia przyzębia.



Ryc. 3.18. Po ekstrakcji zęba 48 nastąpiło wydzielenie martwaka kostnego, co doprowadziło do ustąpienia objawów bólowych.

Zespół wyniszczenia

Najczęstszą chorobą wskaźnikową wśród polskich pacjentów z AIDS pozostaje od lat zespół wyniszczenia (ryc. 3.19), rozpoznawany przy ponad 10-procentowej niezamierzonej utracie masy ciała i wykluczeniu innych jej przyczyn [48, 49].



Ryc. 3.19. Wyniszczenie w przebiegu zespołu nabytego niedoboru odporności.

Biegunki

Biegunka jest częstym objawem wśród osób żyjących z HIV. Przyczyny mogą być infekcyjne, podobnie jak w populacji ogólnej, oraz charakterystyczne dla osób z upośledzoną odpornością, takie jak mikrosporydia, kryptosporydia, *Isospora belli*, CMV lub sam wirus HIV, powodujący enteropatię związaną z HIV czy chłoniaki przewodu pokarmowego. Szczegółowe postępowanie diagnostyczne, obejmujące powyższe przyczyny

(badania mikrobiologiczne oraz endoskopowe z biopsją jelita), umożliwia w większości przypadków ustalenie rozpoznania. Pozostałe, nieinfekcyjne przyczyny są podobne jak w populacji ogólnej.

Zmiany wokół odbytu – owrzodzenia i nadżerki bez charakterystycznych pęcherzyków – związane są z reaktywacją zakażenia wirusem opryszczki, HSV_2. Inne zmiany okolicy odbytu i odbytnicy związane z HIV to kłykciny kończyste, mięsak Kaposiego i neoplazja wewnątrznabłonkowa związana z HPV.

■ Choroby przełyku

Grzybica przełyku jest drugą co do częstości chorobą wskaźnikową wśród pacjentów z rozpoznanym AIDS w latach 2010 i 2011 w Polsce [48, 49]. Obserwuje się również inne, nietypowe choroby przełyku, takie jak: zmiany guzowato-martwicze w przebiegu gruźlicy (ryc. 3.20) czy samoistne zwężenie przełyku w przebiegu choroby retrowirusowej (ryc. 3.21).



Ryc. 3.20. Guzowato-martwicze zmiany w $^1/_3$ dolnej przełyku o etiologii gruźliczej u pacjenta z AIDS.



Ryc. 3.21. Idiopatyczne zwężenie przełyku.

■ Wirusowe zapalenia wątroby typu A, B i C

Każdy pacjent z wykrytym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu A, B lub C (HAV, HBV lub HCV) powinien być poinformowany **o potrzebie i potencjalnych korzyściach wykonania testu w kierunku HIV**. Jeśli chodzi o wirusowe zapalenie wątroby typu A, to w ostatnich latach zanotowano epidemiczne zachorowania wśród MSM w Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy [7, 14].

Koinfekcja HIV i HBV lub HCV prowadzi do szybszego postępu choroby wątroby ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności tego narządu w przebiegu jego marskości (ryc. 3.22), a także rozwoju nowotworów wątroby [16, 63, 71, 76]. W dobie skutecznej terapii antyretrowirusowej choroby wątroby wysuwają się na czołowe miejsce wśród przyczyn zgonów osób żyjących z HIV [76, 80].



Ryc. 3.22. Pacjent z cechami marskości wątroby w przebiegu zakażenia HCV i HIV; wodobrzusze.

Ginekologia i położnictwo

Mimo że prewalencja HIV w Polsce jest bardzo niska, nie udało się eradykować zachorowań wśród dzieci. Co roku rodzi się kilkoro dzieci z zakażeniem HIV. Obecnie w Krajowym Centrum do spraw AIDS zarejestrowanych jest 108 osób poniżej 18. roku życia leczonych ARV (stan na 31 stycznia 2013 roku). Chociaż do badania kobiet ciężarnych obliguje zarządzenie Ministra Zdrowia oraz jest ono zalecane przez PTN AIDS oraz Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, system opieki prenatalnej jest nieskuteczny w zapobieganiu zakażeniom noworodków, czego dowodem są nadal występujące zakażenia perinatalne. Wykrycie zakażenia HIV w okresie ciąży umożliwia zmniejszenie ryzyka zakażenia dziecka z 25–40% do 1–2% poprzez zastosowanie leków antyretrowirusowych. Smutna praktyka codzienna pokazuje, że pacjentka żyjąca z HIV i skutecznie leczona, czyli z bardzo niską wiremią HIV, ma nadal duże trudności w uzyskaniu poczucia bezpieczeństwa w przebiegu ciąży i porodu, podczas gdy przy niskiej wiremii HIV (poniżej 1000 kopii/ml) oznaczonej w 36. tygodniu ciąży nie ma przeciwwskazań ze strony choroby retrowirusowej do porodu drogami i siłami natury.

■ Choroby związane z HIV

Kobiety żyjące z HIV, szczególnie przy niskiej liczbie limfocytów T CD4, są bardziej niż populacja ogólna, narażone na choroby związane z zakażeniem HPV, w tym raka szyjki macicy. Testowanie w kierunku HIV jest sporadycznie zalecane w takich przypadkach.

Pacjentki żyjące z HIV wymagają badania cytologicznego bezpośrednio po rozpoznaniu zakażenia a następnie z częstością raz na rok.

■ Inne choroby

Kandydoza pochwy, opryszczka narządów płciowych, zapalna choroba miednicy mniejszej, szczególnie gdy są bardzo nasilone i/lub nie poddają się leczeniu, powinny skłonić do wykonania testu HIV, podobnie jak wszystkie choroby przenoszone drogą płciową.

Obecnie badania HIV najpowszechniej wykonują swoim klientom kliniki leczenia niepłodności.

Hematologia

Zaburzenia hematologiczne są powszechne wśród osób żyjących z HIV. Często opisywane są zaburzenia hematopoezy, cytopenie i koagulopatie. Mogą one być konsekwencją samej choroby retrowirusowej, zakażeń oportunistycznych i/lub chorób nowotworowych. **Potwierdzono efektywność kosztową testowania HIV u pacjentów z neutropenią i/lub trombocytopenią trwającą ponad 4 tygodnie [77].**

■ Niedokrwistość

Niedokrwistość jest częstym objawem u osób żyjących z HIV, szczególnie w zaawansowanym okresie choroby. Jej obecność jest niekorzystna rokowniczo. Inne, poza HIV przyczyny niedokrwistości to układowe zakażenia grzybicze i mykobakteryjne, niedobory żywieniowe (np. niedobór witaminy B_{12}), zakażenie parwowirusem B_{19}, nowotwory, a także mielotoksyczne działanie leków. Stosowanie azydotymidyny (retrowir) powoduje wzrost średniej objętości krwinek czerwonych (ang. *mean corpuscular volume*, MCV).

■ Trombocytopenia

Małopłytkowość może wystąpić już we wczesnym okresie zakażenia HIV. Klinicznie przypomina idiopatyczną plamicę małopłytkową. Małopłytkowość w przebiegu choroby HIV dobrze reaguje na leczenie ARV.

■ Neutropenia i limfopenia

Neutropenię stwierdza się u około połowy chorych. Ciężka neutropenia występuje najczęściej w zaawansowanym stadium choroby retrowirusowej. Liczne terapie, o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym, mogą ją pogłębiać lub wywoływać. Czynniki stymulujące kolonie granulocytarne: G-CSF i GM-CSF (ang. *granulocyte colony stymulating factor*) podwyższają liczbę leukocytów, niezależnie od przyczyny neutropenii.

Obserwowane są również epizody zakrzepicy żylnej oraz zatorowość płucna u około 4% osób żyjących z HIV.

Inne problemy internistyczne

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Bezpośrednim skutkiem zakażenia HIV jest kardiomiopatia rozstrzeniowa spowodowana zastoinową niewydolnością serca. Jest to zwykle późne powikłanie choroby retrowirusowej. W badaniu histopatologicznym stwierdza się cechy zapalenia mięśnia sercowego. Opisywano również niebakteryjne zapalenie wsierdzia. Duży odsetek osób żyjących z HIV ma zaburzenia lipidowe: hipercholesterolemię i/lub triglicerydemię.

Starzenie się a HIV

Osoby żyjące z HIV starzeją się szybciej ze wszystkimi negatywnymi konsekwencjami tego procesu [2, 30]. Z jednej strony prewalencja chorób niezwiązanych z HIV, takich jak choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie, cukrzyca, złamania, niewydolność nerek oraz polipatologie, czyli występowanie więcej niż jednej z powyższych chorób, jest znacznie wyższa niż w grupie kontrolnej osób tej samej płci i w tym samym wieku niezakażonych HIV. Zaobserwowano również, że częstość tych chorób jest podobna jak w grupie osób niezakażonych o 10 lat starszych [30]. Jednocześnie, już osoby powyżej 50. roku życia istotnie gorzej reagują na leczenie antyretrowirusowe, rzadziej uzyskując supresję wirusologiczną [6]. Biorąc powyższe pod uwagę, za wiek zaawansowany wśród osób żyjących z HIV uważa się 50 lat i więcej [6].

Choroby nerek

Nefropatia związana z HIV, dotycząca głównie rasy czarnej, jest jedną z przyczyn schyłkowej niewydolności nerek osób żyjących z HIV. Głównym objawem jest białkomocz. W biopsji nerek stwierdza się w 80% segmentowe zwłóknienie kłębuszków nerkowych, a w 10–15% – proliferację mezangium. Wcześniejsze, obecnie zalecane włączenie HAART zapobiega rozwojowi i/lub postępowi choroby.

Około 20% nieleczonych pacjentów żyjących z HIV ma mikroalbuminurię, a klinicznie istotna proteinuria dotyczy 2% spośród nich. Część leków stosowanych w terapii również może uszkadzać nerki lub wpływać na biochemiczne parametry ich czynności. Współzakażenie HCV z replikacją wirusa zwiększa ryzyko wystąpienia chorób nerek [58].

■ Zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne

Zakażenie HIV oraz jego terapia HAART przyczyniają się do wystąpienia zespołu lipodystrofii, na który składają się: podwyższenie stężenia triglicerydów, cholesterolu i apolipoproteiny B w surowicy oraz hiperinsulinemia i hipertriglicerydemia. U wielu chorych – wydaje się, że aktualnie rzadziej – rozwijają się zmiany tkanki tłuszczowej pod postacią otyłości brzusznej i karku z zanikiem tkanki tłuszczowej policzków i kończyn.

W zaawansowanym okresie choroby obserwuje się zespół niewystarczającego wydzielania wazopresyny (ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) prowadzący do hiponatremii.

Częściej także niż w populacji ogólnej występują choroby tarczycy i hipogonadyzm. W przebiegu choroby retrowirusowej obserwuje się dużą częstość występowania autoprzeciwciał, np. antykardiolipinowych, przeciwjądrowych, VDRL (ang. *veneral diseasere search laboratory* – mikroskopowy test kłaczkowania), antykoagulantów podobnych do toczniowych, związanych z poliklonalną aktywacją limfocytów B. Nie stwierdza się natomiast zwiększonej prewalencji jednej z bardziej rozpowszechnionych chorób autoimmunologicznych, tj. tocznia rumieniowatego układowego czy reumatoidalnego zapalenia stawów.

Częstsza, niż w populacji ogólnej jest jałowa martwica głowy kości udowej i ramieniowej; szybciej postępuje osteoporoza. Dolegliwości stawowe, bez uchwytnej przyczyny określane są jako artropatia związana z HIV lub AIDS.

■ Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej

Po włączeniu HAART, szczególnie u osób z niską liczbą limfocytów CD4 może dojść do paradoksalnego pogorszenia stanu ogólnego związanego z nasileniem wcześniej występujących nieleczonych lub częściowo leczonych zakażeń oportunistycznych. Zespół ten może wystąpić po kilku tygodniach lub miesiącach od rozpoczęcia terapii. Do najczęstszych objawów należą: powiększenie węzłów chłonnych, przedłużające się gorączki, nacieki w płucach, choroba Gravesa, zapalenie naczyniówki. Jego mechanizm patogenetyczny przypomina reakcje nadwrażliwości typu IV i stanowi zagrożenie życia.

Izba przyjęć/Szpitalny Oddział Ratunkowy

Warunki pracy w izbie przyjęć są zwykle bardzo trudne. Duża liczba pacjentów i brak czasu nie sprzyjają dodatkowym obowiązkom związanym z wykonaniem testu HIV.

Należy jednak rozważyć wykonanie tego badania u pacjentów zgłaszających się z niespecyficznymi objawami, takimi jak:

- gorączka;
- utrata masy ciała;
- nocne poty;
- problemy skórne, szczególnie półpasiec;
- kandydoza jamy ustnej;
- limfadenopatie;
- leuko- i trombocytopenie.

Inne choroby o ostrym przebiegu, związane z HIV na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, są następujące:

- bakteryjne zapalenie płuc;
- podejrzenie gruźlicy;
- zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*;
- zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych
  - limfocytarne
- ropnie mózgu (toksoplazmoza).

Zaawansowany wiek nie chroni przed HIV! Zakażają się osoby aktywne seksualnie w każdym wieku. Anegdotycznie brzmi autentyczny fakt serokonwersji HIV u 81-letniego pacjenta ośrodka warszawskiego.

Neurologia i psychiatria

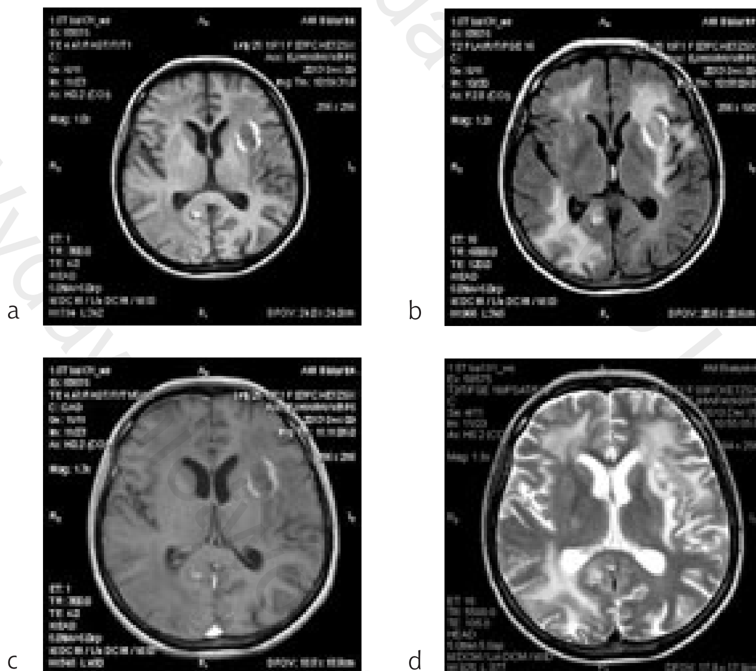
Każda osoba z wywiadem używania dożylnych środków psychoaktywnych musi być zbadana w kierunku HIV i jeśli wynik jest dodatni – umówiona na wizytę w ośrodku specjalistycznym!

Choroby neurologiczne są powszechne wśród osób żyjących z HIV (tab. 3.3). Część zaburzeń neurologicznych wynika z bezpośredniego, neurotropowego działania tego wirusa – (np. HIV-encefalopatia będąca chorobą wskaźnikową AIDS), inne są skutkiem infekcji oportunistycznych, nowotworów czy zmian naczyniowych. Najczęstszą przyczyną zmian ogniskowych – ropni mózgu – jest reaktywacja zarażenia *Toxoplasma gondii*, która występuje przy bardzo dużym deficycie immunologicznym (ryc. 3.23).

Tabela 3.3

Choroby i zaburzenia neurologiczne związane z HIV

Najczęstsze choroby neurologiczne związane z HIV	■ Toksoplazmoza OUN: ropnie OUN z neurologicznymi zmianami ogniskowymi, możliwe drgawki; rozwija się w ciągu kilku dni ■ Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; bóle głowy; możliwy brak objawów oponowych; pacjenci bywają przywożeni w stanie śpiączki ■ Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML ■ Zapalenie mózgu wywołane przez CMV ■ HIV-encefalopatia jako postępujące zaburzenia poznawcze i motoryczne ■ Pierwotny chłoniak OUN
Inne zaburzenia neurologiczne mogące wystąpić u osób żyjących z HIV	■ Aseptyczne zapalenie mózgu/opon mózgowo-rdzeniowych (w ostrej chorobie retrowirusowej, testy HIV EIA mogą być jeszcze ujemne) ■ Ropień mózgu ■ Zespół Guillaina–Barré ■ Poprzeczne zapalenie rdzenia ■ Polineuropatia obwodowa ■ Demencja ■ Leukoencefalopatia ■ HIV-encefalopatia



Ryc. 3.23. Toksoplazmoza w ośrodkowym układzie nerwowym. Zdjęcia jednej pacjentki w różnych projekcjach MRI: T1 Fast (a), Flair (b), T1 z kontrastem gadolina (c), T2 (d).

Neuropatie obwodowe

Neuropatie obwodowe występują często w przebiegu choroby retrowirusowej i mogą być wynikiem:

- HIV;
- infekcji oportunistycznych;
- powikłań terapii ARV (obecnie rzadziej, np. przyjmowania lamiwudyny);
- deficytów żywieniowych (np. niedobory witaminy B_{12}, kwasu foliowego).

Pacjenci mogą się zgłaszać z:

- zespołem Guillaina–Barré;
- poprzecznym zapaleniem rdzenia (ang. *transverse myelitis*).

Kiła ośrodkowego układu nerwowego

W ostatnich latach obserwuje się bardzo znaczny wzrost zachorowań na kiłę, szczególnie wśród MSM. Często zakażenia HIV i *Treponema pallidum* współistnieją, powodując zajęcie OUN [22]. Objawy wczesnej kiły OUN są rzadkie, występują w ciągu pierwszych 12 miesięcy od zakażenia *T. pallidum* i obejmują zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zaburzenia nerwów czaszkowych, zapalenie naczyniówki i udar.

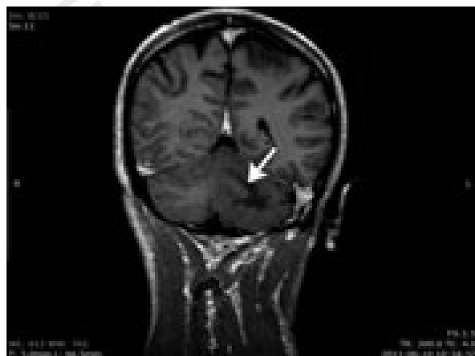
Opis przypadku

32-letni mężczyzna został skierowany na oddziału chorób zakaźnych z oddziału psychiatrycznego z podejrzeniem infekcji OUN. Na oddziale psychiatrycznym był leczony 4 tygodnie z powodu „przedłużającej się reakcji adaptacyjnej" oraz „śladowego niedowładu połowiczego lewostronnego do diagnozy". Badanie psychiatryczne wykazało trudności z odtwarzaniem zapisów pamięciowych; test MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) nie nadawał się do interpretacji. W czasie hospitalizacji pacjent zaczął zgłaszać zawroty głowy, osłabienie czucia i lewej ręki. Został wypisany na własną prośbę. W izbie przyjęć oddziału zakaźnego uzyskano przesiewowy wynik dodatni badania HIV, potwierdzony podczas hospitalizacji. W wykonanym na oddziale zakaźnym, pododdział HIV/AIDS, badaniu MRI wykazano obecność izointensywnej z istotą białą zmiany ogniskowej w lewym konarze móżdżku, z hiperintensywną w obrazach T2-zależnych strefą obrzękową (ryc. 3.24). Ponadto wykazano bardzo znaczne upośledzenie odporności, a liczba CD4 wynosiła 58 komórek/μl (7%). Jako możliwą drogę zakażenia pacjent podał używanie narkotyków dożylnie przed ponad 10 laty. Wobec niejednoznacznego obrazu klinicznego i badań obrazowych konsultujący neurochirurg zaproponował biopsję zmiany ogniskowej móżdżku. W badaniu histopatologicznym wykazano zmiany o typie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. Od 4 lat pacjent jest leczony ARV oraz intensywnie rehabilitowany.

Konkluzja: Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa rozpoczęła się objawami móżdżkowymi i **wystąpieniem pojedynczej, niecharakterystycznej zmiany ogniskowej móżdżku**.



a

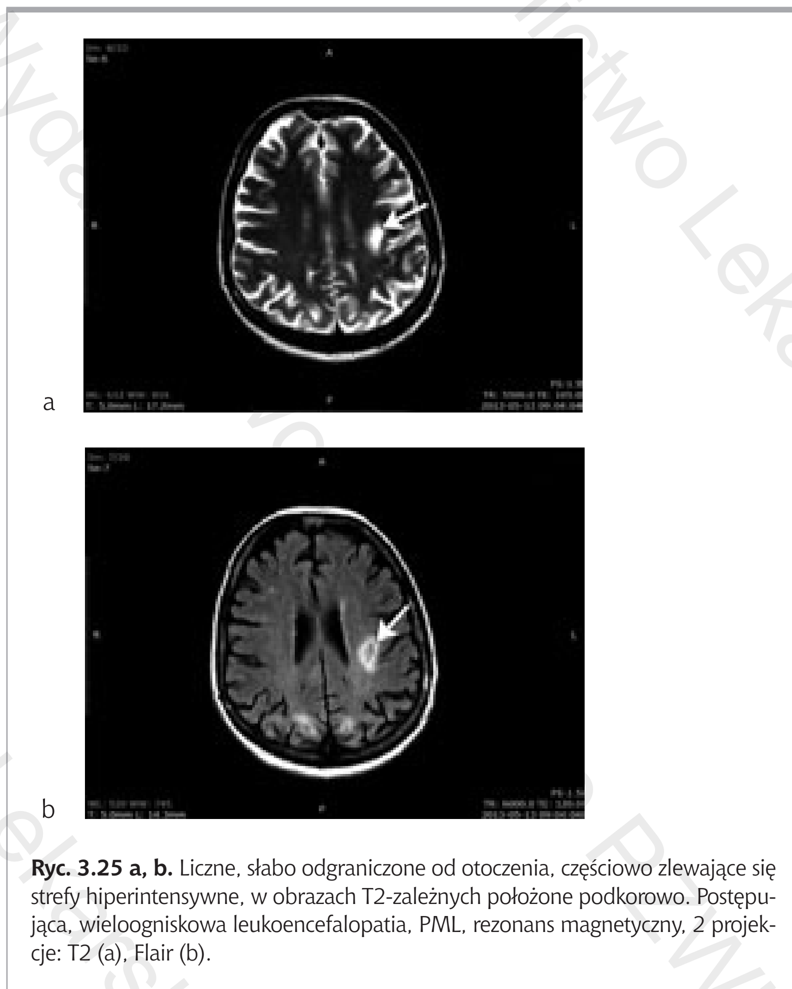


b

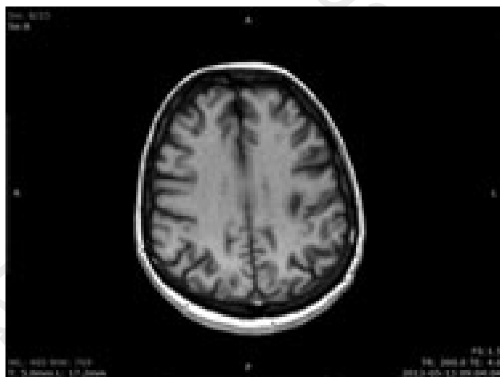
Ryc. 3.24. Ogniskowa zmiana izointensywna z istotą białą, ze strefą obrzęku, hiperintensywną w obrazach T2-zależnych, zlokalizowana w lewym konarze móżdżku. W obrazach T1-zależnych – zmiany hipointensywne, bez efektu masy i bez wzmocnienia po podaniu kontrastu. Wstępnie rozpoznawane jako chłoniak O.U.N. Postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML, rezonans magnetyczny, 2 projekcje: T2 (a), Flair (b).

Zaburzenia zachowania u byłego narkomana nie skłoniły lekarzy leczących do wykonania testu na HIV, co opóźniło diagnostykę. Mimo wywiadu zażywania narkotyków dożylnie nie wykonano badania w kierunku obecności HIV.

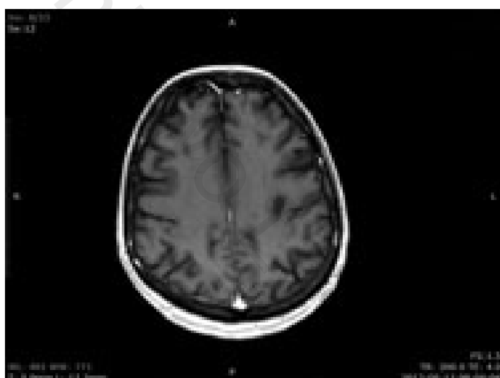
Postępująca wieloogniskowa encefalopatia, z uwagi na niecharakterystyczne objawy, rzadkość występowania oraz trudny do różnicowania obraz radiologiczny bywa błędnie rozpoznawana jako chłoniak, co prowadzi do opóźnienia lub nawet zaniechania leczenia.



Ryc. 3.25 a, b. Liczne, słabo odgraniczone od otoczenia, częściowo zlewające się strefy hiperintensywne, w obrazach T2-zależnych położone podkorowo. Postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML, rezonans magnetyczny, 2 projekcje: T2 (a), Flair (b).



c



d

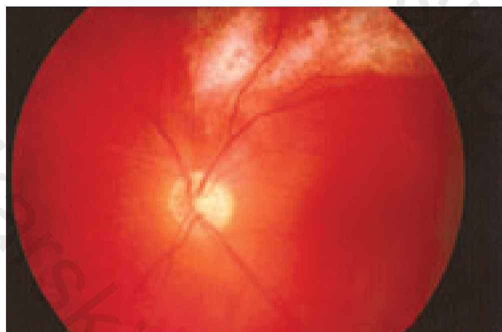
Ryc. 3.25 c, d. Postępująca, wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML, rezonans magnetyczny, 2 projekcje: T1 (c), fast z kontrastem, gadolina (d).

Okulistyka

Choroby narządy wzroku związane z HIV występują u około połowy osób żyjących z HIV w zaawansowanym okresie choroby. Do najczęstszych należą zmiany o charakterze kłębków waty (ang. *cotton-wool spots*; ryc. 3.26). Są to odpowiadające niedokrwieniom siatkówki twarde, białe plamki, często o nieregularnych brzegach. Nie towarzyszy im utrata widzenia.

Jednym z najcięższych powikłań okulistycznych choroby retrowirusowej jest cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki (ang. *CMV retinitis*). Jest to choroba wskaźnikowa AIDS. Do szczególnie narażonych zaliczają się pacjenci z liczbą CD4 poniżej 50 komórek/μl; z tego powodu zaleca się kontrolę okulistyczną wszystkim żyjącym z HIV, u których liczba limfocytów T CD4 jest niższa niż 100 komórek/μl. Najczęstszym objawem jest niebolesna, postępująca, nieodwracalna utrata wzroku. Choroba zwykle dotyczy obu oczu, ale jest bardziej nasilona w jednej gałce ocznej. Chorzy mogą się również skarżyć na niewyraźne widzenie, „latające muszki" spowodowane mętami ciała szklistego oraz iskrzenia. W obrazie siatkówki typowo stwierdza się wylewy okołonaczyniowe bez cech wysięku.

Inne, rzadsze choroby to obustronne, martwicze zapalenie siatkówki wywołane przez HSV lub wirus ospy wietrznej/półpaśca, zakażenie *P. jiroveci* i toksoplazmoza oczna. We wszystkich przypadkach szybkie rozpoznanie HIV/AIDS i rozpoczęcie HAART ma decydujące znaczenia dla osiągnięcia wyleczenia.



Ryc. 3.26. Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki i naczyniówki.

Onkologia

Choroby nowotworowe, których częstość jest wyraźnie zwiększona u osób żyjących z HIV to:

- mięsak Kaposiego;
- chłoniaki nieziarnicze (ryc. 3.27 i 3.28).

Częstość ich występowania zmalała istotnie wraz z wprowadzeniem HAART, co dotyczy szczególnie mięsaka Kaposiego.

Zakażenia ludzkim wirusem brodawczaka (ang. *human papilloma virus*, HPV), powodujące wewnątrznabłonkową dysplazję szyjki macicy lub odbytu, są stwierdzane wśród osób żyjących z HIV około dwóch razy częściej niż w populacji ogólnej. Mogą one prowadzić do neoplazji wewnątrznabłonkowej i do inwazyjnych postaci raka. Częstość chorób związanych z HPV nie zmalała w dobie HAART. **Pacjentki żyjące z HIV wymagają badania cytologicznego bezpośrednio po rozpoznaniu zakażenia, a następnie z częstością raz na rok.**



Ryc. 3.27. Chłoniak wielkokomórkowy z komórek B u pacjenta z AIDS – liczne, szybko powiększające się, sine guzy klatki piersiowej, tułowia i głowy.



Ryc. 3.28. Chłoniak wielkokomórkowy z komórek B ośrodkowego układu nerwowego, tomografia komputerowa (ten sam pacjent, co na ryc. 3.27).

Chłoniaki rozwijają się u około 6% chorych w pewnym etapie AIDS, co stanowi 120-krotnie zwiększoną częstość niż w populacji ogólnej. Zachorowalność na chłoniaki układowe, w przeciwieństwie do mięsaka Kaposiego i pierwotnego chłoniaka OUN, nie uległa istotnemu obniżeniu po wprowadzeniu HAART. U osób żyjących z HIV wyróżnia się trzy główne typy chłoniaków:

- chłoniak immunoblastyczny stopnia III lub IV;
- chłoniak Burkitta;
- pierwotny chłoniak OUN.

W 90% są to chłoniaki o fenotypie z limfocytów B.

Kolejną chorobą o zwiększonej częstości występowania w HIV jest wieloogniskowa choroba Castlemana. Jest to zaburzenie limfoproliferacyjne związane z wirusem HHV-8.

Dynamika rozwoju choroby u dzieci zakażonych HIV wertykalnie jest szybsza niż u dorosłych. Ryzyko rozwoju AIDS i zgonu w ciągu 6 miesięcy w 1. roku życia przekracza 10%; w 2. roku życia jest nadal wysokie i przekracza 5%. W związku z szybką progresją choroby istotne jest postawienie rozpoznania przed ukończeniem przez dziecko 3 miesięcy. Zastosowanie leczenia antyretrowirusowego i profilaktyki pneumocystozy (od 1. roku życia) pozwala na wieloletnie przeżycie bez objawów zakażenia HIV i na prawidłowe funkcjonowanie dziecka w grupie rówieśniczej. Brak powszechnych badań kobiet w ciąży uniemożliwia postępowanie zapobiegające przeniesieniu zakażenia z matki na dziecko oraz szybkie rozpoznanie choroby i zmniejsza szansę przeżycia dziecka. Prawidłowe leczenie pozwala na osiągnięcie wieku dojrzałego.

Objawy kliniczne zakażenia HIV u dzieci są początkowo nieswoiste, ich znajomość jest niezbędna w praktyce pediatry i lekarza rodzinnego.

Diagnostyka

U niemowląt stwierdza się najczęściej: powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, zapalenie płuc wirusowe lub bakteryjne, nawracające zakażenia żołądkowo-jelitowe, przewlekłe pleśniawki jamy ustnej. Wcześnie dochodzi do zahamowania rozwoju psychomotorycznego – HIV-encefalopatia występuje u 10% zakażonych wertykalnie dzieci do 12. miesiąca życia. W tym wieku dochodzi także do zakażeń oportunistycznych, najczęściej pneumocystozy i cytomegalii.

Powyżej 1. roku życia stwierdza się niedobór wzrostu. Dzieci gorączkują bez ustalonej przyczyny, mają biegunki i infekcje stwierdzane już w 1. roku życia. Chorują na nawracające zapalenia uszu i zatok, przewlekłe zapalenie ucha środkowego, przewlekłe zapalenie ślinianek, grzybicę paznokci i mięczaka zakaźnego. Mogą występować nawracające zakażenia wirusami *Herpes*, w tym *Varicella zoster*. Przewlekle utrzymuje się powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony.

U dzieci starszych i nastolatków stwierdza się niedobór wzrostu, opóźnione dojrzewanie płciowe, zaburzenia poznawcze, objawy narządowe: kardiomiopatię, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenię, nefropatię z zespołem nerczycowym, a także zespół wyniszczenia, zakażenia oportunistyczne i gruźlicę. Wystąpienie wymienionych patologii jest wskazaniem do wykonania badania w kierunku HIV. Wymagana jest ustna zgoda rodziców/opiekunów dziecka.

Pediatra i lekarz rodzinny obejmują opieką także nastolatki. Wśród młodzieży główną drogą zakażeń są kontakty seksualne, możliwe jest także zakażenie przez stosowanie dożylnych środków odurzających. W przypadku nastolatków aktywnych seksualnie należy proponować test w kierunku HIV. Bezwzględnym wskazaniem do badania w kierunku HIV jest rozpoznanie choroby przenoszonej drogą płciową. Dzieci zakażone HIV (0–18 lat) objęte są opieką ośrodków specjalistycznych.

Matczyne przeciwciała anty-HIV (IgG) przechodzą przez łożysko i mogą utrzymywać się w surowicy krwi dziecka do 18. miesiąca życia.

Diagnostyka dzieci do 18. miesiąca życia, urodzonych przez matki zakażone HIV, obejmuje oznaczenie liczby limfocytów CD4 i CD8, hodowlę komórkową i badanie PCR HIV jakościowe i ilościowe.

Pierwsze badanie powinno być wykonane do 10. dnia życia, kolejne dwa – po ukończeniu 1. miesiąca: w 2. i 3.–4. miesiącu życia.

Stwierdzenie materiału genetycznego HIV świadczy o zakażeniu. Testem potwierdzenia jest oznaczenie ilościowe liczby kopii wirusa HIV. Po ukończeniu 18. miesiąca o rozpoznaniu decyduje obecność przeciwciał anty-HIV.

Zakażenie HIV można wykluczyć na podstawie dwukrotnych badań niewykazujących obecności wirusa, wykonanych u dziecka w wieku co najmniej 30 dni (z reguły następuje to około 4. miesiąca życia). Jeśli przypuszcza się, że matka mogła karmić piersią, czwarte badanie należy wykonać po ukończeniu przez dziecko 6 miesięcy. Ostateczne wykluczenie zakażenia HIV następuje w momencie wyeliminowania matczynych

przeciwciał. U dzieci matek HIV+ wykonuje się równocześnie diagnostykę wczesną w kierunku zakażeń HBV i HCV.

U dzieci diagnozowanych powyżej 18. miesiąca życia zakażenie rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia obecności przeciwciał anty-HIV, podobnie jak u dorosłych.

■ Leczenie

Leczenie dzieci prowadzi się zgodnie ze standardami światowymi co najmniej trzema lekami antyretrowirusowymi. Przed jego rozpoczęciem zawsze należy ocenić niedobór odporności, wiremię HIV, oporność wirusa, HLA B57, wykluczyć inne możliwe infekcje (HBV, HCV, HSV, CMV, toksoplazmozę wrodzoną) oraz ocenić rozwój psychomotoryczny dziecka (konsultacja psychologa i neurologa). **Dzieci w 1. roku życia leczone są zawsze, niezależnie od zaawansowania, natomiast od 2. roku życia – w zależności od stopnia niedoboru odporności i objawów klinicznych choroby.** Istotne jest, by terapię antyretrowirusową rozpoczynać dopiero po przygotowaniu do niej opiekunów dziecka, nigdy w trybie nagłym, natychmiast po rozpoznaniu, bez pełnej akceptacji i zrozumienia zasad jej prowadzenia. Terapię antyretrowirusową prowadzi się przez całe życie pacjenta, regularnie, bez żadnych przerw.

W ramach pełnoprofilowej opieki dzieci z ekspozycji i zakażone HIV są diagnozowane w ośrodkach specjalistycznych, w których są też leczone, regularnie kontrolowane i szczepione. Ogólną zasadą jest ochrona tych dzieci przed maksymalnie dużą liczbą patogenów. Szczepi się je według rozszerzonego kalendarza szczepień. Oprócz obowiązkowych szczepień (poza BCG – przeciwwskazanym u tych pacjentów) dzieci HIV+ szczepione są bezpłatnie przeciwko: pneumokokom, meningokokom, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A, grypie, ospie wietrznej, zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego. Dopiero u dziecka z głębokim niedoborem odporności nie wolno stosować szczepionek żywych (przeciwko odrze, śwince i różyczce, ospie wietrznej oraz żywej donosowej szczepionki przeciwko grypie).

Specjalista prowadzący opiekę nad dzieckiem HIV+ pełni również funkcję lekarza POZ (podstawowej opieki zdrowotnej), w przypadku gdy dziecko mieszka w odległości umożliwiającej mu kontakt w sytuacji ostrej infekcji. **Jeśli dziecko mieszka daleko od ośrodka specjalistycz-**

nego, lekarz podstawowej opieki powinien znać rozpoznanie i otrzymać od opiekunów dziecka jego dokumentację medyczną, może także konsultować z ośrodkiem swoje zalecenia i wątpliwości. Informacje są przekazywane wyłącznie za zgodą opiekunów dziecka.

Podsumowując, **profilaktyka oraz wczesne rozpoznanie** dają optymalną szansę na dobrostan dziecka. Dysponujemy ogromnymi możliwościami zapobiegania wrodzonemu zakażeniu HIV. Świadomość, że każdy człowiek aktywny seksualnie znajduje się w grupie ryzyka, edukacja o unikaniu zachowań ryzykownych, proponowanie testów parom planującym ciążę i kobietom w ciąży pozwala na zastosowanie procedur prowadzących do niemal 100-procentowego wyeliminowania odmatczynego zakażenia HIV. Znajomość objawów u dzieci daje im szansę na prawidłową opiekę i normalne życie. Obecne możliwości terapii i jej monitorowanie zmieniły rokowanie w HIV. Jest to choroba przewlekła, pozwalająca na naukę w szkole, osiągnięcie wieku dorosłego i planowanie rodziny ze zdrowym potomstwem.

Medycyna rodzinna – *Sławomir Chlabicz*

Lekarze rodzinni w Polsce dosyć rzadko mają do czynienia w swojej pracy z rozpoznanym zakażeniem wirusem HIV. Różne są tego przyczyny:

1) jest to nadal dość rzadka choroba przewlekła (w porównaniu z innymi chorobami przewlekłymi);
2) większość chorych z zakażeniem HIV pozostaje pod stałą opieką medyczną specjalistycznych ośrodków i nie chce ujawniać swojej choroby w poradni lekarza rodzinnego;
3) część zakażeń HIV pozostaje nierozpoznana.

Sprawowanie opieki medycznej nad osobami zakażonymi HIV przez wydzielone specjalistyczne ośrodki ułatwia zachowanie anonimowości, zapewnia dobór nowoczesnego leczenia przeciwwirusowego, ale również powoduje, że lekarze rodzinni nie są włączani w opiekę medyczną osób żyjących z HIV. W tej sytuacji postrzeganie zakażenia HIV jako choroby bardzo rzadkiej, właściwie niemal niespotykanej w codziennej praktyce (w przeciwieństwie do np. chorób nowotworowych, chorób układu krążenia, innych przewlekłych zakażeń) wydaje się zrozumiałe. **W Polsce lekarz rodzinny zwykle nie jest poinformowany, że pacjent przyjmuje ART, dlatego w sytuacjach gdy pacjent wymaga leczenia z powodów innych niż zakażenie HIV, potencjalne niekorzystne interakcje między lekami nie zostaną uwzględnione.**

Lekarz rodzinny powinien jednak mieć świadomość sytuacji epidemiologicznej zakażenia HIV w Polsce (rosnącej zapadalności, zagrożeń związanych z kontaktami seksualnymi, zwłaszcza MSM, późnego wykrywania zakażenia HIV), nawet jeżeli jego osobiste doświadczenia z pracy tego nie potwierdzają. Ponieważ leczenie zakażeń HIV w Polsce jest prowadzone w specjalistycznych ośrodkach bez wymiany informacji z poradniami rodzinnymi, to w chwili obecnej rola lekarza rodzinnego polega przede wszystkim na zapobieganiu zakażeniom i ich możliwie wczesnym wykrywaniu. Zasadnicze zadania lekarza rodzinnego w Polsce w odniesieniu do zakażenia HIV są następujące:

- profilaktyka zakażeń przenoszonych drogą płciową i zakażeń krwiopochodnych;
- propagowanie badań wykrywających zakażenie HIV u osób bezobjawowych z czynnikami ryzyka;

- kierowanie na badania w kierunku zakażenia HIV osób, u których występują objawy sugerujące możliwość zakażenia HIV.

Profilaktyka zakażeń przenoszonych drogą płciową i zakażeń krwiopochodnych

Zapobieganie zakażeniom krwiopochodnym polega przede wszystkim na uświadomieniu zagrożeń związanych z przyjmowaniem narkotyków drogą parenteralną, wykonywaniem tatuaży lub przyjmowaniem iniekcji w miejscach, które nie zapewniają odpowiednich standardów higienicznych. W przypadku osób uzależnionych od narkotyków istotne jest przekazanie informacji o możliwości zmniejszenia zagrożeń zakażeniami w ramach tzw. programu redukcji szkód.

Zapobieganie chorobom przenoszonym drogą płciową to przekazanie informacji na temat sposobu zmniejszenia ryzyka przeniesienia choroby podczas kontaktów płciowych. Ponieważ adresatami są najczęściej osoby młode, to właściwym sposobem edukacji oprócz rozmowy może być odesłanie do wiarygodnych stron internetowych.

Rozmowy na tematy intymne nie należą do łatwych, ale problemy profilaktyki zakażeń można poruszyć podczas badań bilansowych lub w kontekście występowania innych dolegliwości, np. zakażeń układu moczowo-płciowego, zaburzeń miesiączkowania, czy wypisywania leków antykoncepcyjnych.

Propagowanie badań wykrywających zakażenie HIV u osób bezobjawowych z czynnikami ryzyka

Badanie wykrywające zakażenie HIV nie znajduje się w spektrum badań dostępnych bezpośrednio lekarzom rodzinnym. Wykonanie badania jest możliwe tylko w wydzielonych ośrodkach (oddziały/poradnie chorób zakaźnych na podstawie zlecenia lekarskiego, punkty diagnostyczno-konsultacyjne na podstawie zgłoszenia się pacjenta, centra krwiodawstwa w ramach badań przesiewowych krwiodawców). Zgodnie z zaleceniami, przeprowadzenie testu powinno być poprzedzone udzieleniem zgody przez pacjenta na wykonanie badania, konsultacją przed testem i po teście, musi być również zapewniony dostęp do testów potwierdzeniowych. Przekazanie zlecania badań w kierunku HIV do wyodrębnio-

nych ośrodków pozwala na spełnienie powyższych standardów, ale negatywnym aspektem jest wydłużenie procesu diagnostycznego w tym przypadku i prawdopodobnie mniejsza liczba wykonywanych badań, a tym samym wykrywanych zakażeń.

Wczesne wykrycie, najlepiej przed wystąpieniem objawów zakażenia HIV, jest istotne, ponieważ stwarza możliwość:

- włączenia skutecznego leczenia przeciwwirusowego i poprawy rokowania;
- ochrony partnerów, zapobiegania zakażeniom wertykalnym w przypadku kobiet ciężarnych z zakażeniem HIV.

Badania w kierunku zakażenia HIV powinny być proponowane zwłaszcza osobom, u których występują czynniki ryzyka. Są to m.in. osoby bez objawów choroby, które:

- przyjmowały środki odurzające drogą parenteralną;
- miały licznych partnerów seksualnych;
- utrzymywały kontakty seksualne z osobami zakażonymi HIV;
- miały rozpoznane inne choroby przenoszone drogą płciową, a także:
- mężczyźni MSM;
- partnerki mężczyzn MSM;
- kobiety w ciąży (ciąża nie stanowi czynnika ryzyka, ale istotne jest zapobieganie transmisji wertykalnej).

Kierowanie na badania w kierunku zakażenia HIV osób, u których występują tzw. objawy sugerujące możliwość zakażenia HIV

Późne rozpoznanie zakażenia HIV może oznaczać gorsze rokowanie, chociaż skuteczne leczenie przeciwwirusowe jest możliwe nawet w zaawansowanej chorobie. Późne rozpoznanie jest związane z większą śmiertelnością, co potwierdzono w jednym z badań gdzie wykazano, że 35% zgonów związanych z HIV było następstwem późnego rozpoznania. Wiadomo również, że wiele osób, u których rozpoznano zaawansowane stadium zakażenia, odwiedzało wcześniej placówki opieki medycznej, zgłaszając objawy, które były powiązane z zakażeniem HIV. Mimo to, osobom tym nikt z pracowników służby zdrowia nie sugerował wykonania testu w kierunku zakażenia HIV. **Dlatego lekarz rodzinny powinien rozważyć zapropono-**

wanie diagnostyki w kierunku zakażenia HIV w stanach, o których mowa w podrozdziale 1.3.5. Większość z podanych jednostek chorobowych jest diagnozowana w opiece specjalistycznej lub szpitalnej, ale warto zwrócić uwagę na stany chorobowe, które są również dość często spotykane w praktyce lekarza rodzinnego. Należą do nich m.in.:

- półpasiec;
- choroby mononukleozopodobne;
- leukopenia/trombocytopenia o niewyjaśnionej przyczynie trwająca ponad 4 tygodnie;
- łojotokowe zapalenie skóry;
- gorączka o niewyjaśnionej przyczynie;
- utrata masy ciała o niewyjaśnionej przyczynie;
- kandydoza jamy ustnej o niewyjaśnionej przyczynie;
- przewlekła biegunka o niewyjaśnionej przyczynie;
- przewlekłe uszkodzenie nerek o niewyjaśnionej przyczynie;
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- kandydoza.

Opis przypadku

22-letni pacjent zgłosił się do lekarza rodzinnego z objawami zakażenia układu moczowego. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono obecność leukocytów. Otrzymał leczenie cyprofloksacyną, po którym objawy ustąpiły. Po kilku miesiącach pacjent zgłosił się ponownie do lekarza rodzinnego (innego niż podczas pierwszej wizyty) z powodu mięczaka zakaźnego zlokalizowanego na narządach płciowych. Otrzymał leczenie preparatami podofilotoksyny, po którym zmiany skórne ustąpiły. Po kilku miesiącach pacjent zgłosił się ponownie z powodu mięczaka zakaźnego narządów płciowych i znów otrzymał leczenie podofilotoksyną. Pacjenta pytano o ryzykowne zachowania seksualne, które zdecydowanie negował. Podawał, że pozostawał w związku z jedną stałą partnerką. Lekarze nie proponowali pacjentowi wykonania badania w kierunku zakażenia HIV.

Status pacjenta w kwestii zakażenia HIV nie jest znany.

Omówienie

Lekarze często czują zakłopotanie, kiedy mają zaproponować pacjentom badanie w kierunku zakażenia HIV. Obawiają się, że pa-

cjent może taką propozycję postrzegać negatywnie, uważać za podważanie przez lekarza zaufania do pacjenta. Szczególnie trudno sugerować badanie przy braku czynników ryzyka. Wydaje się jednak, że w powyższej sytuacji lekarz powinien zaproponować wykonanie badania w kierunku zakażenia HIV. Ułatwieniem może być użycie sformułowania „w zakażeniach tego typu rutynowo proponujemy wykonanie badania w kierunku HIV, nawet jeżeli ryzyko takiego zakażenia jest małe”.

4 Czy można wyleczyć HIV? Historia „berlińskich pacjentów” i „Mississippi baby”

Anna Grzeszczuk

Choroba wywołana przez HIV jest przewlekła i – w świetle dzisiejszej wiedzy – nieuleczalna w sensie eradykacji wirusa z zakażonego organizmu. Jakkolwiek osobnicza podatność na zakażenie jest różna, podobnie jak przebieg choroby w czasie, i zależy m.in. od czynników genetycznych [23]. Na razie osobom żyjącym z HIV możemy zapewnić „funkcjonalne wyleczenie”, co oznacza, że pacjent przyjmuje leki hamujące replikację wirusa i jest zdrowy. Natomiast, pojawiające się coraz częściej, doniesienia o „całkowitym, pełnym wyleczeniu” z HIV elektryzują zarówno opinię publiczną, jak i środowiska medyczne.

W literaturze medycznej funkcjonują historie dwóch „berlińskich pacjentów”. Jedna zaczyna się w 1998 roku, kiedy to u pacjenta ze świeżo rozpoznanym zakażeniem HIV (brak serokonwersji w teście Western Blot) włączono terapię HAART z hydroksymocznikiem, trwającą 176 dni (decyzja pacjenta). Przez 15 lat obserwacji tego pacjenta utrzymuje się bardzo niski poziom replikacji HIV oraz stabilnie wysoka liczba limfocytów T CD4 mimo niestosowania leczenia HAART [23, 38]. Niemniej, jest to jednostkowy przykład skuteczności bardzo wczesnego HAART, niepotwierdzony randomizowanymi badaniami kontrolnymi [23].

Historia kolejnego „berlińskiego pacjenta” zaczyna się w 2007 roku. 40-letni mężczyzna, mieszkający w Berlinie, zakażony HIV od ponad 10 lat, leczony skutecznie HAART od 4 lat, zachorował na białaczkę szpikową. Po 7-miesięcznej remisji indukowanej chemioterapią nastąpił nawrót choroby. Pacjentowi wykonano przeszczep CD34+ komórek macierzystych krwi obwodowej HLA-zgodnego dawcy, który był homozygotą CCR5 delta 32 allelu [33]. Bezpośrednio po przeszczepie przerwano terapię ARV. Pacjent w 2011 roku przeniósł się do San Francisco, pozostaje bez leczenia ARV i jest, według aktualnie dostępnych standar-

dów diagnostycznych, wolny od infekcji HIV [85]. Berliński pacjent stał się bohaterem walki z HIV, uczestnicząc nieprzerwanie w licznych badaniach własnych tkanek i narządów potwierdzających jego wyleczenie.

Kolejnym ekscytującym doniesieniem jest opis przypadku odmatczynego zakażenia HIV1 dziecka (tzw. *Mississippi baby*), u którego obserwowano zahamowanie replikacji HIV mimo zaprzestania 18-miesięcznego stosowania HAART, wdrożonego bezpośrednio po porodzie [57].

5 Prawo a HIV

Anna Grzeszczuk

Badania na HIV u kobiet w ciąży

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 września 2010 roku w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, połogu oraz opieki nad noworodkiem. (Dz. U. z dnia 7 października 2010 roku, nr 187, poz. 1259).
- Wśród badań diagnostycznych i konsultacji medycznych zamieszczono badanie w kierunku HIV, wykonywane do 10. tygodnia ciąży oraz między 33. a 37. tygodniem ciąży.
- Tekst powyższego Rozporządzenia dostępny jest na stronie: http://dokumenty.rcl.gov.pl/D2010187125901.pdf.
- Rekomendacje grupy ekspertów powołanych przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w zakresie perinatalnej transmisji HIV dostępne są na stronie Ministerstwa Zdrowia: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rekomen_grup_24022010.pdf.

Prawa pacjenta

Pacjent ma prawo do:

- zastrzeżenia swoich danych osobowych;
- informacji o swoim stanie zdrowia;
- zapewnienia wymaganej opieki medycznej;
- zachowania w tajemnicy faktu zakażenia swojego lub dziecka;
- zachowania w tajemnicy faktu zakażenia wobec osób trzecich.

Informowanie o swoim zakażeniu osób trzecich

Osoba zakażona HIV nie musi informować nikogo, poza partnerem seksualnym, o tym, że jest zakażona.

Świadome zakażenie

Art. 156 Kodeksu karnego §1 pkt 2 głosi:

„Kto powoduje ciężki uszczerbek na zdrowiu w postaci:
(…)
2) innego ciężkiego kalectwa, ciężkiej choroby nieuleczalnej lub długotrwałej, choroby realnie zagrażającej życiu, trwałej choroby psychicznej, całkowitej lub znacznej trwałej niezdolności do pracy w zawodzie lub trwałego, istotnego zeszpecenia lub zniekształcenia ciała, podlega karze pozbawienia wolności od roku do lat 10".
§ 2. „Jeżeli sprawca działa nieumyślnie, podlega karze pozbawienia wolności do lat 3".
§ 3. „Jeżeli następstwem czynu określonego w § 1 jest śmierć człowieka, sprawca podlega karze pozbawienia wolności od lat 2 do 12".

Art. 161 §1 Kodeksu Karnego

„Kto wiedząc, że jest zakażony wirusem HIV, naraża bezpośrednio inną osobę na takie zakażenie, podlega karze pozbawienia wolności do lat 3".

Strony internetowe

Anna Grzeszczuk

Dla pacjentów 

- Stowarzyszenie Faros
  www.faros.org.pl
- Polska Fundacja Pomocy Humanitarnej Res Humanae
  http://www.reshumanae.neostrada.pl/
- Stowarzyszenie Wolontariuszy Wobec AIDS „Bądź z nami"
  http://www.swwaids.org/
- Dadu
  daduwol@poczta.onet.pl
- Fundacja na rzecz osób uzależnionych i żyjących z HIV im. Danuty Jaskólskiej
  boryczka@op.pl
- Fundacja Edukacji Społecznej
  http://www.fes.edu.pl/
- Zjednoczenie Pozytywni w Tęczy
  http://www.pozytywniwteczy.pl/
- Mały Książe
- Stowarzyszenie „Plus Minus"
  plus.minus@o2.pl
- Stowarzyszenie „Pomoc Socjalna"
  sps@qdnet.pl
- Fundacja Pomorski Dom Nadziei
  http://www.domnadziei.org.pl/
- Stowarzyszenie Wolontariuszy Wobec HIV/AIDS „Razem"
  http://www.swrazem.republika.pl/
- Ogólnopolska Sieć Osób Żyjących z HIV/AIDS „SIEĆ PLUS"
  http://www.siecplus.blogspot.com/

- Polskie Towarzystwo Oświaty Zdrowotnej
  biuro@ptoz.org.pl
- Fundacja na Rzecz Różnorodności Polistrefa
  http://polistrefa.pl/
- www.pozytywnie.org.pl

Dla lekarzy



- HIV.net.pl

Szpitale i kliniki, w których prowadzone jest leczenie osób żyjących z HIV i chorych na AIDS (24.10.2013.) [www.aids.gov.pl]

Lp.	Nazwa placówki Adres	Szpitale, na bazie których działają ośrodki referencyjne	Telefon do Kliniki/Poradni
1.	Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa	(22) 33-58-102, 33-58-101
	Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego WUM w Warszawie 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37 01-201 Warszawa	(22) 33-55-292, 33-55-258
	Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych WUM w Warszawie 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37	Wojewódzki Szpital Zakaźny ul. Wolska 37 01-201 Warszawa	(22) 33-55-222, 33-55-294
2.	Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok Przychodnia: Punkt Konsultacyjny, Pawilon C	Uniwersytecki Szpital Kliniczny ul. Żurawia 14 15-540 Białystok	(85) 74-09-479, 74-09-439
3.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM im. L. Rydygiera ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz	Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. T. Browicza, ul. Św. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz	(52) 32-55-605, 32-55-600
4.	Poradnia Diagnostyki i Terapii AIDS ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów	Szpital Specjalistyczny ul. Zjednoczenia 10, 41-500 Chorzów	(32) 34-99-341, 34-99-350
5.	Klinika Chorób Zakaźnych GUM ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk	Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk	(58) 341-28-87, 341-40-41

cd. tabeli

Lp.	Nazwa placówki Adres	Szpitale, na bazie których działają ośrodki referencyjne	Telefon do Kliniki/Poradni
6.	Oddział Kliniczny Klinik Gastroenterologii i Hepatologii oraz Chorób Zakaźnych, ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków	Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Kopernika 36, 31-501 Kraków	(12) 42-47-340, 42-47-380
7.	Klinika Chorób Zakaźnych UM ul. Staszica 16, 20-081 Lublin	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie ul. Staszica 16, 20-081 Lublin	(81) 532-39-35, 532-50-43
8.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Wł. Biegańskiego ul. Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź	(42) 251-61-24, 251-60-50
9.	Oddział Chorób Zakaźnych ul. Wł. Jagiełły 1, 14-100 Ostróda	Powiatowy Zespół Opieki Zdrowotnej w Ostródzie SA ul. Wł. Jagiełły 1, 14-100 Ostróda	(89) 646-06-00, 646-06-01
10.	Klinika Chorób Zakaźnych UM im. K. Marcinkowskiego ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań	Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Leczniczym SPZOZ ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań	(61) 87-39-000, 873-93-76
11.	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM im. K. Marcinkowskiego ul. Szpitalna 27/33, 65-572 Poznań	Szpital Kliniczny im. K. Jonschera UM im. K. Marcinkowskiego ul. Szpitalna 27/33, 65-572 Poznań	(61) 849-13-62, 847-29-60

cd. tabeli

Lp.	Nazwa placówki Adres	Szpitale, na bazie których działają ośrodki referencyjne	Telefon do Kliniki/Poradni
12.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych PUM ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin	(91) 431-62-42, 81-39-000
13.	Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych UM ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław	(71) 325-52-42, 326-13-25
14.	Katedra i Klinika Pediatrii I Chorób Infekcyjnych UM ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław	Szpital Kliniczny nr 1 we Wrocławiu ul. Marii Curie-Skłodowskiej 58, 50-369 Wrocław	(71) 770-31-51, 770-31-58
15.	Poradnia Profilaktyczno-Lecznicza ul. Wszystkich Świętych 2, 50-136 Wrocław	Wrocławskie Centrum Zdrowia SP ZOZ ul. Podróżnicza 26/28, 53-208 Wrocław	(71) 356-07-80, 356-07-83
16.	Oddział Zakaźny ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra	Szpital Wojewódzki SPZOZ im. K. Marcinkowskiego w Zielonej Górze ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra	(68) 327-02-21, 325-58-08
17.	Klinika Chorób Zakaźnych UM ul. Kośnego, 45-372 Opole	Szpital Wojewódzki w Opolu ul. Kośnego 53, 45-372 Opole	(77) 44-33-100, 44-33-110

cd. tabeli

Lp.	Nazwa placówki Adres	Szpitale, na bazie których działają ośrodki referencyjne	Telefon do Kliniki/Poradni
18.	Oddział Chorób Zakaźnych Dziecięcych ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. J. Bożego w Lublinie ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin	(81) 740-20-39, 740-20-41, 740-86-14 Tylko ekspozycje + ciężarne
19.	Oddział Obserwacyjno-Zakaźny ul. Krasińskiego 4/4a, 87-100 Toruń	Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera ul. Św. Józefa 53-59, 87-100 Toruń	(56) 658-25-00, 65-44-054 Tylko ekspozycje
20.	Oddział Chorób Zakaźnych ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut	Centrum Medyczne w Łańcucie Sp. z o.o. ul. Paderewskiego 5, 37-100 Łańcut	(17) 224-02-56, 224-01-00, 225-23-02, Tylko ekspozycje
21.	Klinika Położnictwa i Ginekologii ul. Kasprzaka 17, 01-211 Warszawa	Instytut Matki i Dziecka ul. Kasprzaka 17, 01-211 Warszawa	(22) 32-77-044, 32-77-111 Tylko ciężarne

Piśmiennictwo

1. Ancelle-Park R.: *Expanded European AIDS case definition*. Lancet 1993, 341, 441.

2. Ances B.M. i wsp.: *HIV infection and aging independently affect brain function as measured by functional magnetic resonance imaging*. J. Infect. Dis. 2010, 201, 336.

3. Antinori A. i wsp.: *Late presentation of HIV infection: a consensus definition*. HIV Med. 2011, 12, 61.

4. Bander D. i wsp.: *Late AIDS diagnosis in patients hospitalized in Clinic of Infectious Diseases and Hepatology PAM in years 2003–2007*. Przegl. Epidemiol. 2009, 63, 61.

5. Baroni C.D., Uccini S.: *Lymph nodes in HIV-positive drug abusers with persistent generalized lymphadenopathy: Histology, immunohisto-chemistry, and pathogenetic correlations*. Prog. AIDS Pathol. 1990, 2, 33.

6. Blanco J.R. i wsp.: *Definition of advanced age in HIV infection: Looking for an age cut-off.* AIDS Res. Hum. Retrovir. 2012, 28, 1000.

7. Bordi L. i wsp.: *Monophyletic outbreak of Hepatitis A involving HIV-infected men who have sex with men, Rome, Italy 2008–2009*. J. Clin. Virol. 2012, 54, 26.

8. Busch M.P. i wsp.: *Time course of detection of 6. viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 sero-conversion: Implications for screening of blood and tissue donors*. Transfusion 1995, 35, 91.

9. Centers for Disease Control and Prevention: *Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV--exposed and HIV-infected children*. MMWR 2009, 58 (RR-11), 1–166.

10. Centers for Disease Control CDC. *Interpretation and use of the Western blot assay for serodiagnosis of human immuno-deficiency virus type 1 infections*. MMWR 1989, 38(S-7), 87.

11. Chamie G. i wsp.: *Significant variation in presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata*. Int. J. Tuberc Lung Dis. 2010, 14, 1295.

12. Cunningham A. i wsp.: *Manipulation of dendritic cell function by viruses*. Curr. Opin. Microbiol. 2010, 13, 524.

13. Czerwiński M. wsp.: *Refining HIV risk: The modifying effects of youth, gender and education among people who inject drugs in Poland*. PLoS One 2013, 8, e68018.

14. Dąbrowska M.M. i wsp.: *Hepatitis A and hepatitis A virus/HIV coinfection in men who have sex with men, Warsaw, Poland, September 2008 to September 2009*. Euro Surveill 2011, 25, 16, pii, 19950.

15. Deeks S.G., Walker B.D.: *Human immunodeficiency virus controllers: Mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy*. Immunity 2007, 27, 406.

16. Ehren K. i wsp.: *Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort.* Infection 2014, 42, 135.

17. England K., Thorne C.; European Collaborative Study: *Use of neonatal antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV is decreasing in Western Europe*. Clin. Infect. Dis. 2009, 48, 1797–1799.

18. European AIDS Clinical Society Guidelines 7.0, October 2013.

19. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *HIV/AIDS surveillance in Europe 2012*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.

20. Fauci A.S., Lane C.H.: Zakażenie ludzkim wirusem odporności – AIDS i choroby pokrewne. W: D.L. Kasper, A.S. Fauci, Harrison choroby zakaźne (red. nauk. wyd. pol. R. Flisiak). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012, 1068.

21. Firląg-Burkacka E. i wsp.: *Changes in the trends of the HIV/AIDS epidemic, based on surveillance data of Warsaw cohort.* HIV/AIDS Rev. 2009, 8, 12.

22. Firląg-Burkacka E. i wsp.: *Neurosyphilis in HIV-positive patients diagnosed with early syphilis.*14. Europejska Konferencja AIDS/EACS, Bruksela 2013, BPD 2/2.

23. Jessen H. i wsp.: *How a single patient influenced HIV research-15--year follow-up*. N. Engl. J. Med. 2014, 370, 682.

24. Johnson N.W.: *The mouth in HIV/AIDS: Markers of disease status and management challenges for the dental profession.* Aust. Dent. J. 2010, 55(1 supl.), 85–102.

25. Juszczyk J., Gładysz A.: *AIDS. Epidemiologia, patogeneza, klinika, leczenie, zapobieganie, poradnictwo*. Wrocław, Volumed 1992.

26. Gatell J.M. i wsp.: *Tuberculosis and the new CDC case definition for AIDS*. Lancet 1988, 1, 832.

27. Genovese L. i wsp.: *Cell-mediated immunity in elite controllers naturally controlling HIV viral load*. Front. Immunol. 2013, 4, 86.

28. Gładysz A., Knysz B.: *Diagnostyka, profilaktyka, klinika i terapia zakażeń HIV/AIDS.* Wrocław, Continuo 2009.

29. Grabarczyk P.: *HIV/AIDS a bezpieczeństwo krwi i jej produktów*. Aspekty Kontra 2013, 55, 1.

30. Guaraldi G. i wsp.: *Premature age-related comorbidities among HIV--infected persons compared with the general population*. Clin. Infect. Dis. 2011, 53, 1120.

31. HIV Indicator Conditions: *Guidance for Implementing HIV testing in Adults in Health Care Settings*.

32. Hsu D.C. i wsp.: *Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies.* AIDS Res. Ther. 2013, 10, 29.

33. Hutter G. i wsp.: *Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation*. N. Engl. J. Med. 2009, 360, 692.

34. Kelleher A.D., Cooper D.A.: Acute HIV infection. W: G*lobal HIV/AIDS Medicine* (red. P.A. Volberding, M.A. Sande, J. Lange, W.C. Greene), Saunders, Elsevier 2008.

35. Krentz H.B., Gill M.J.: *The direct medical costs of late presentation (< 350/mm) of HIV infection over a 15-year period*. AIDS Res. Treat. 2012, 2012, 757135.

36. Leutkemeyer A.: *Tuberculosis and HIV*. HIV InSite Knowledge Base Chapter. 2013, www.hivinsite.ucsf.edu [dostęp: 15.01.2014].

37. Lipniacki A.: *Diagnostyka laboratoryjna HIV – wykrywanie zakażenia*. Abbott Voice 2009, 19, 16.

38. Lisziewicz J. i wsp.: *Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy.* N. Engl. J. Med. 1999, 340, 1683.

39. Lodi S. i wsp.: *Symptomatic illness and low CD4 cell count at HIV seroconversion as markers of severe primary HIV infection*. PLoS One 2013, 8, e78642.

40. Łucejko M. i wsp.: *Incidence of tuberculosis and mycobacteriosis among HIV-infected patients-clinical and epidemiological analysis of patients from north-eastern Poland*. Pneumonol. Alergol. Pol. 2013, 81, 502.

41. Marczyńska M. i wsp.: Diagnostyka zakażenia HIV u dzieci. W: *Zasady opieki nad pacjentami zakażonymi HIV Zalecenia PTN AIDS* (red. A. Horban, R. Podlasin, G. Cholewińska, A. Wiercińska-Drapało, B. Knysz, M. Inglot, A. Szymczak). PTN AIDS, Warszawa 2013, 96–99.

42. Marczyńska M. i wsp.: Zalecenia zapobiegania wrodzonemu zakażeniu HIV. W: *Zasady opieki nad pacjentami zakażonymi HIV Zalecenia PTN AIDS* (red. A. Horban, R. Podlasin, G. Cholewińska, A. Wiercińska-Drapało, B. Knysz, M. Inglot, A. Szymczak). PTN AIDS, Warszawa 2013, 92–95.

43. Mataftsi M. i wsp.: *HIV infection and periodontal diseases: an overview of the post-HAART era*. Oral Dis. 2011, 17, 13–25.

44. Manfredi M. i wsp.: *Urban legends series: Oral candidosis.* Oral Dis. 2013, 19, 245–261.

45. Mocroft A. i wsp.: *Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: Results from the collaboration of observational HIV epidemiological research Europe study (COHERE).* PLoS Med. 2013, 10, e1001510.

46. Ndiaye B. i wsp.: *Factors associated with presentation to care with advanced HIV disease in Brussels and Northern France: 1997–2007*. BMC Infect. Dis. 2011, 11, 11.

47. Niedźwiedzka-Stadnik M., Rosińska M.: *Główne zmiany w występowaniu HIV/AIDS w Polsce w latach 2007–2012.* Kontra 2013, 55, 2.

48. Niedźwiedzka-Stadnik M., Rosińska M.: *HIV i AIDS w Polsce w 2010*. Przegl. Epidemiol. 2012, 66, 315.

49. Niedźwiedzka-Stadnik M., Rosińska M.: *HIV and AIDS in Poland in 2011*. Przegl. Epidemiol. 2013, 67, 267–272.

50. Okulicz J.F., Lambotte O.: *Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers*. Curr. Opin. HIV AIDS 2011, 6, 163.

51. Olalla P.G. de i wsp.: *Epidemiological characteristics and predictors of late presentation of HIV infection in Barcelona (Spain) during the period 2001–2009*. AIDS Res. Ther. 2011, 8, 22.

52. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection 2012,

http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf [dostęp: 11.01.2014].

53. Pantanowitz L. i wsp.: *Oral HIV-associated Kaposi sarcoma*. J. Oral. Pathol. Med. 2013, 42, 201–207.

54. Państwowy Zakład Higieny. Narodowy Instytut Zdrowia. *Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku*. Warszawa 2013.

55. Patton L.L. i wsp.: *Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions*. Oral Dis. 2002, 8 (supl. 2), 98–109.

56. Patton L.L. i wsp.: *Urban legends series: oral manifestations of HIV infection*. Oral Dis. 2013, 19, 533–550.

57. Persaud D. i wsp.: *Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant*. N. Engl. J. Med. 2013, 369, 1828.

58. Peters L. i wsp.: *Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients*. AIDS 2012, 26, 1917.

59. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS. *Zasady Opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2013*. Agencja wydawnicza EkoPress, Warszawa–Wrocław 2013.

60. *1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. MMWR 1992, 41, 17.

61. Rogowska-Szadkowska D., Chlabicz S.: *Where and how do Polish patients contract HIV?* Przegl. Epidemiol. 2011, 65, 509.

62. Rogowska-Szadkowska D. i wsp.: *Which factors hinder the decision of Polish patients to take up antiretroviral therapy?* AIDS Care 2009, 21, 280.

63. Rosenthal E. i wsp.: *Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group*

Network (Mortavic 2005 study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). HIV Med. 2009, 10, 282.

64. Rosińska M.: *Current trends in HIV/AIDS epidemiology in Poland, 1999–2005*. Euro Surveill.: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles 2006, 11, 94.

65. Rosińska M.: *Istotny wzrost liczby zakażeń HIV w Polsce*. Kontra 2012, 51, 2.

66. Rosińska M. i wsp.: *Increase of new HIV diagnoses among men who have sex with men in Poland, 2000 to 2011*. Euro Surveill. 2013, 18(48), pii=20642, http://www.eurosurveillance.org/ [dostęp: 15.01.2014].

67. Rosińska M., Niedźwiecka-Stadnik M.: *Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce*,

http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm [dostęp: 12.02.2014].

68. Rosińska M., Zieliński A.: *Recent increase in HIV rate by age, cohort, period analysis of surveillance data suggests changes in HIV epidemiology in Poland.* Cent. Eur. J. Pub. Health 2011, 19, 123.

69. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 września 2010 r. w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, połogu oraz opieki nad noworodkiem (Dz.U. 10.187.1259 z dnia 7 października 2010 r.).

70. Sabin C.A., Lundgren J.D.: *The natural history of HIV infection*. Curr. Opin. HIV AIDS 2013, 8, 311.

71. Salmon-Ceron D. i wsp.: *Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national mortalité 2005 study*. J. Hepatol. 2009, 50, 736.

72. Schneider E. i wsp.: *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years-United States, 2008.* MMWR Recomm. Rep. 2008, 57(RR-10), 1.

73. Shiboski C.H. i wsp.: *The Oral HIV/AIDS Research Alliance, Subcommittee of the AIDS Clinical Trial Group: The Oral HIV/AIDS Research*

Alliance: Updated case definitions of oral disease endpoints. J. Oral Pathol. Med. 2009, 38, 481–488.

74. Smith R.D. i wsp.: *HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over*. AIDS 2010, 24, 2109.

75. Smoleń-Dzirba J. i wsp.: *Molecular epidemiology of recent HIV-1 infections in southern Poland*. J. Med. Virol. 2012, 84, 1857.

76. Soriano V. i wsp.: *Update on HIV/HCV coinfection*. Curr. HIV/AIDS Rep. 2013, 10, 226.

77. Sullivan A.K. i wsp.: *Feasibility and effectiveness of indicator condition-guided testing for HIV: Results from HIDES I (HIV indicator diseases across Europe study)*. PLoS One 2013, 8, e52845.

78. Szata W.: *Zakażenie HIV i AIDS – 1988*. Przegl. Epidemiol. 1990, 44, 130.

79. Vanhems P. i wsp.: *Acute Human Immunodeficiency Virus type 1 disease as a mononucleosis – like illness: Is the diagnosis too restrictive*. Clin. Infect. Dis. 1997, 24, 965.

80. Wada N. i wsp.: *Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984–2008*. Am. J. Epidemiol. 2013, 177, 116.

81. Wada N. i wsp.: *Cause-specific mortality among HIV-infected individuals, by CD4+ cell count at HAART initiation, compared with HIV-uninfected individuals*. AIDS 2014, 28, 257.

82. Walensky R.P. i wsp.: *Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in serodiscordant couples*. N. Engl. J. Med. 2013, 369, 1715.

83. Walichowska M.: *Charakterystyka osób, u których wykryto zakażenie HIV w PKD w 2010 r.* Kontra 2012, 53, 2.

84. Wolbers M. i wsp.: *Delayed diagnosis of HIV infection and late initiation of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study*. HIV Med. 2008, 9, 397.

85. Yukl S.A. i wsp.: *Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: A study of the Berlin patient*. PLoS Pathog. 2013, 9, e1003347.

86. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS.